

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

## Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

**Проксимальная спинальная  
мышечная атрофия 5q  
(клинические рекомендации)**

**Применение экзомного  
секвенирования для диагностики  
наследственных моторно-  
сенсорных нейропатий**

**Клинико-генетические  
характеристики синдрома  
Бош–Бунстра–Шаафа,  
обусловленного вновь выявленными  
мутациями в гене *NR2F1***

NEUROMUSCULAR 4

ТОМ 10

2 0 2 0

Журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
О Р Г А Н И З А Ц И Я  
О Б Щ Е С Т В О С П Е Ц И А Л И С Т О В  
П О Н Е Р В Н О - М Ы Ш Е Ч Н Ы М Б О Л Е З Н Я М  
www.neuromuscular.ru

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

**Главная задача** журнала «Нервно-мышечные болезни» – публикация современной информации о научных клинических исследованиях, новых методах диагностики и лечения болезней нервной системы.

**Цель издания** – информировать о достижениях в области патологии периферических нервов и мышц, сформировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода и объединения специалистов разных областей медицинской науки: кардиологов, пульмонологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, генетиков, иммунологов, морфологов, реабилитологов, специалистов в области нейрофизиологии и нейровизуализации и всех интересующихся нервно-мышечной патологией.

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

**Учредитель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

Выпускающий редактор Л.М. Борискина  
Boriskina.lidiya@gmail.com  
Корректор Т.В. Помилуйко

**Дизайн Е.В. Степанова**  
**Верстка О.В. Гончарук**

Служба подписки и распространения  
**И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,**  
**base@abvpress.ru**

Руководитель проекта  
**А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,**  
**alla@abvpress.ru**

Журнал зарегистрирован в Федеральной  
службе по надзору в сфере связи,  
информационных технологий  
и массовых коммуникаций  
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.

При полной или частичной  
перепечатке материалов ссылка  
на журнал «Нервно-мышечные  
болезни» обязательна.

Редакция не несет ответственности  
за содержание публикуемых  
рекламных материалов.

В статьях представлена точка  
зрения авторов, которая  
может не совпадать  
с мнением редакции.

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

Нервно-мышечные болезни.  
2020. Том 10. № 4. 1–104.

Сдано в печать: 28.12.2020  
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколер».  
127273, Москва, Сигнальный  
проезд, 19.

Тираж 7500 экз.  
Бесплатно.

www.nmb.elpub.ru

4 ТОМ 10  
'20

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Никитин Сергей Сергеевич**, д.м.н., профессор, невролог, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Поляков Александр Владимирович**, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

**Супонева Наталья Александровна**, д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, невролог, врач функциональной диагностики, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии, научный консультант Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Борискина Лидия Михайловна**, невролог (Москва, Россия)

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

**Дружинин Дмитрий Сергеевич**, к.м.н., невролог, ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Артеменко Ада Равильевна**, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Дадали Елена Леонидовна**, д.м.н., профессор, генетик, главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

**Захарова Екатерина Юрьевна**, д.м.н., генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

**Иллариошкин Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

**Калинкин Александр Леонидович**, к.м.н., кардиолог, руководитель Центра медицины сна ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» (Москва, Россия)

**Куренков Алексей Львович**, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

**Куцев Сергей Иванович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», заведующий кафедрой РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный внештатный генетик Минздрава России по медицинской генетике (Москва, Россия)

**Лапин Сергей Владимирович**, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Мальмберг Сергей Александрович**, д.м.н., профессор, невролог ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (Москва, Россия)

**Руденко Дмитрий Игоревич**, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург, Россия)

**Спирин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

**Строков Игорь Алексеевич**, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Сухоруков Владимир Сергеевич**, д.м.н., профессор, педиатр, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Федотов Валерий Павлович**, к.м.н., главный внештатный генетик Воронежской области, заведующий медико-генетической консультацией БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Гринь Андрей Анатольевич**, д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

**Казakov Валерий Михайлович**, д.м.н., профессор, невролог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Николаев Сергей Глебович**, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Новиков Михаил Леонидович**, травматолог, ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» (Ярославль, Россия)

**Раденска-Лоповок Стефка Господиновна**, д.м.н., профессор, ревматолог, руководитель лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

**Ревенко Сергей Владимирович**, к.б.н., ведущий научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва, Россия)

### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

**МакКомас Алан**, профессор, невролог, Университет McMaster (Гамильтон, Канада)

**Уртизбереа Антони**, педиатр, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Эндэ, заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией Эндэ (Эндэ, Франция)

**Франссен Хессел**, доцент, невролог, отделение неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

## The journal of the Regional Public Organization "ASSOCIATION OF NEUROMUSCULAR DISORDERS SPECIALISTS"

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

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

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



ASSOCIATION  
OF NEUROMUSCULAR  
DISORDERS SPECIALISTS

[www.neuromuscular.ru](http://www.neuromuscular.ru)

# NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC  
AND PRACTICAL  
PEER-REVIEWED JOURNAL

[www.nmb.elpub.ru](http://www.nmb.elpub.ru)

*The principal objective of the "Neuromuscular Diseases" journal is publication of current information on scientific clinical studies, new methods of diagnosis and treatment of disorders of the nervous system.*

*The aim of the edition is to provide information on breakthroughs in the area of pathology of peripheral nerves and muscles, to form an understanding of the necessity of complex interdisciplinary approach and cooperation between specialists in various medical fields: cardiologists, pulmonologists, endocrinologists, gastroenterologists, geneticists, immunologists, rehabilitation therapists, specialists in neurophysiology and neurovisualization, endocrinologists, and anyone else interested in neuromuscular pathology.*

FOUNDED IN 2011

4 Vol. 10  
'20

**Founder:**  
PH "ABV-Press"

**Editorial office:**  
Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3.  
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Send articles to e-mail:**  
[neuromuscular.diseases@gmail.com](mailto:neuromuscular.diseases@gmail.com)  
**Managing Editor L.M. Boriskina**  
[Boriskina.lidiya@gmail.com](mailto:Boriskina.lidiya@gmail.com)

**Proofreader T.V. Pomiluyko**  
**Designer E.V. Stepanova**  
**Maker-up O.V. Goncharuk**

**Subscription & Distribution Service**  
**I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,**  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

**Project Manager**  
**A.G. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,**  
[alla@abvpress.ru](mailto:alla@abvpress.ru)

*The journal was registered  
at the Federal Service for Surveillance  
of Communications, Information*

*Technologies, and Mass Media  
(PI No. FS77-44264  
dated 17 March 2011).*

**If materials are reprinted  
in whole or in part, reference must  
necessarily be made  
to the "Nervno-Myshechnye Bolezni".**

**The editorial board is not responsible  
for advertising content.**

**The authors' point of view given  
in the articles may not coincide  
with the opinion of the editorial board.**

ISSN: 2222-8721 (Print)  
ISSN: 2413-0443 (Online)  
Nervno-Myshechnye Bolezni.  
2020. Volume 10. No 4. 1-104.  
Submitted: 28.12.2020.

©PH «ABV-Press», 2020  
Pressa Rossii catalogue index: 90986  
Printed at the Mediacolor LLC. 19,  
Signalny Proezd, Moscow, 127273.  
7,500 copies.  
Free distribution.  
[www.nmb.elpub.ru](http://www.nmb.elpub.ru)

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist, Chairman of the Regional Public Organization “Association of Neuromuscular Disorders Specialists” (Moscow, Russia)**

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**

**Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)**

**Suponeva Natalia A., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Scientific Advisor of the Center for Diseases of the Peripheral Nervous System, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)**

**EXECUTIVE SECRETARY**

**Boriskina Lidiya M., Neurologist (Moscow, Russia)**

**SCIENTIFIC EDITOR**

**Druzhinin Dmitry S., MD, PhD, Neurologist, Department of Neurological Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl’ State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl’, Russia)**

**EDITORIAL BOARD**

**Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)**

**Zakharova Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)**

**Illarioshkin Sergey N., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Neurologist, Head of the Department of Brain Researches, Deputy of General Director in Research Board, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)**

**Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Head of the Department of Sleep Medicine, Federal Clinical and Scientific Center, FMBA of Russia (Moscow, Russia)**

**Kurenkov Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher of the Board of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology, National Scientific Practical Center of Children’s Health, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Kutsev Sergey I., MD, PhD, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of Research Centre for Medical Genetics, chief supernumerary geneticist of the Russian Ministry of Health for medical genetics (Moscow, Russia)**

**Lapin Sergey V., MD, PhD, Allergist/Immunologist, Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**

**Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central Children’s Clinical Hospital, FMBA of Russia (Moscow, Russia)**

**Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital No 2 (Saint Petersburg, Russia)**

**Spirin Nikolay N.**, MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl' State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl', Russia)

**Strokov Igor A.**, MD, PhD, Neurologist, Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Sukhorukov Vladimir S.**, MD, PhD, Professor, Pediatrician, Head of the Research Laboratory of General Pathology, Yu.E. Veltishchev Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Fedotov Valeriy P.**, MD, PhD, Principal Geneticist of Voronezh Region, Head of the Medical Genetic Counseling, Voronezh Regional Clinical Hospital No 1 (Voronezh, Russia)

#### EDITORIAL COUNCIL

**Grin' Andrey A.**, MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

**Kazakov Valeriy M.**, MD, PhD, Professor, Neurologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

**Nikolaev Sergey G.**, MD, PhD, Department of Neurology with Course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Novikov Mikhail L.**, MD, Traumatology Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl', Russia)

**Radenska-Lopovok Stefka G.**, MD, PhD, Professor, Rheumatologist, Head of the Laboratory for Morphogenesis of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

**Revenko Sergey V.**, MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

#### FOREIGN EDITORS

**McComas Alan**, MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)

**Urtizberea Andoni**, MD, Pediatrician, Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital, Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital (Hendaye, France)

**Franssen Hessel**, MD, PhD, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

# Информация для авторов

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

## 1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

## 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
  - фамилия, имя, отчество полностью,
  - занимаемая должность,
  - ученая степень, ученое звание,
  - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
  - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: [http://elibrary.ru/projects/science\\_index/author\\_tutorial.asp](http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp)),
  - контактный телефон,
  - рабочий адрес с указанием индекса,
  - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

## 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

## 4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

**Оригинальная статья** – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

## 5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

## 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

## 7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

**Фотографии** представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

**Рисунки, графики, схемы, диаграммы** должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

**Таблицы** должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

## 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, нервно-мышечные болезни (НМБ)).

## 9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

**Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.**

### Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

**Материалы для публикации принимаются по адресу** [neuromuscular.diseases@gmail.com](mailto:neuromuscular.diseases@gmail.com).

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**



## Содержание

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- О.А. Шагина, О.П. Рыжкова, А.Л. Чухрова, Т.Б. Миловидова, П. Гундорова, О.Л. Миронович, А.А. Орлова, М.Д. Орлова, А.В. Поляков*  
**Применение экзомного секвенирования для диагностики наследственных моторно-сенсорных нейропатий** . . . . . 12
- О.А. Крейс, Т.М. Алексеева, Ю.В. Гаврилов, Ф.О. Валко, Ю. Валко*  
**Диагностика сонливости, усталости и депрессии у пациентов с миастенией гравис** . . . . . 27

### КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Е.Л. Дадали, А.О. Боровиков, О.А. Шагина, О.Л. Миронович* 38  
**Клинико-генетические характеристики синдрома Бош–Бунстра–Шаафа, обусловленного вновь выявленными мутациями в гене NR2F1** . . . . . 38
- Д.А. Гришина, Н.А. Супонева*  
**Особенности восстановления при острой моторной аксональной невропатии с блоками проведения на примере двух клинических случаев** . . . . . 43

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q** . . . . . 53

## Contents

### ORIGINAL REPORTS

- O.A. Shchagina, O.P. Ryzhkova, A.L. Chukhrova, T.B. Milovidova, P. Gundorova, O.L. Mironovich, A.A. Orlova, M.D. Orlova, A.V. Poliakov*  
**Diagnostic utility of exome sequencing for inherited peripheral neuropathies . . . . . 12**
- O.A. Kreis, T.M. Alekseeva, Yu.V. Gavrilov, P. O Valko, Yu. Valko*  
**Diagnosis of sleepiness, fatigue and depression in patients with myasthenia gravis . . . 27**

### CLINICAL CASE

- E.L. Dadali, A.O. Borovikov, O.A. Shchagina, O.L. Mironovich*  
**Clinical and genetic characteristics of the Bosch–Boonstra–Schaaf syndrome due to novel mutations in the *NR2F1* gene . . . . . 38**
- D.A. Grishina, N.A. Suponeva*  
**Specificity of recovery in acute motor axonal neuropathy with conduction blocks on the example of two clinical cases . . . . . 43**

### CLINICAL RECOMMENDATIONS

- Proximal spinal muscular atrophy 5q . . . . . 53**

## Применение экзомного секвенирования для диагностики наследственных моторно-сенсорных нейропатий

О.А. Щагина, О.П. Рыжкова, А.Л. Чухрова, Т.Б. Миловидова, П. Гундорова, О.Л. Миронович,  
А.А. Орлова, М.Д. Орлова, А.В. Поляков

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

Контакты: Ольга Анатольевна Щагина schagina@dnalab.ru

**Введение.** Наследственные моторно-сенсорные нейропатии — обширная генетически-гетерогенная группа наследственных болезней, при которых клинический фенотип обусловлен тем или иным поражением периферических нервов.

**Цель исследования** — оценить размах генетической гетерогенности наследственных моторно-сенсорных нейропатий у российских больных и диагностическую эффективность использования полноэкзомных методов исследования для поиска генетической причины наследственных моторно-сенсорных нейропатий.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили образцы ДНК 51 больного и членов их семей, обратившихся за экзомным секвенированием в лабораторию ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» в 2017–2019 гг. Методы: полноэкзомное секвенирование, секвенирование по Сенгеру, метод анализа полиморфизма длин амплификационных фрагментов.

**Результаты.** Используя экзомное секвенирование в сочетании с анализом сегрегации патогенных вариантов, удалось установить причину болезни в семьях у 41 % пациентов. Еще у 16 % выявлены кандидатные генетические варианты, являющиеся возможной причиной заболевания, однако для подтверждения этого необходимы дополнительные исследования, которые по решению семей не были проведены. Наиболее часто (в 6 неродственных семьях) выявлены мутации гена MFN2, в 2 семьях — гена MPZ, в 2 — AARS, по 1 случаю — GJB1, HINT1, INF2, LRSAM1, LITAF, MME, NEFL, WWOX. Среди причинных вариантов были выявлены мутации генов, отвечающих за спастическую параплегию (B4GALNT1), врожденную мышечную дистрофию Бетлема (COL6A1), миастению (SYT2), что свидетельствует о трудностях дифференциальной диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний. В 2 семьях до проведения полноэкзомного секвенирования (WES) была детектирована дупликация на хромосоме 17.

**Выводы.** Экзомные методы исследования очень важны для поиска молекулярной причины наследственной моторно-сенсорной нейропатии. Для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы. Однако, несмотря на их высокую информативность, следует помнить, что наиболее частой причиной болезни является крупная дупликация региона 17p11.2.

**Ключевые слова:** наследственная моторно-сенсорная нейропатия, болезнь Шарко–Мари–Тута, полноэкзомное секвенирование, наследственная периферическая нейропатия

**Для цитирования:** Щагина О.А., Рыжкова О.П., Чухрова А.Л. и др. Применение экзомного секвенирования для диагностики наследственных моторно-сенсорных нейропатий. Нервно-мышечные болезни 2020;10(4):12–26.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-4-12-26



### Diagnostic utility of exome sequencing for inherited peripheral neuropathies

O.A. Shchagina, O.P. Ryzhkova, A.L. Chukhrova, T.B. Milovidova, P. Gundorova, O.L. Mironovich,  
A.A. Orlova, M.D. Orlova, A.V. Poliakov

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

**Introduction.** Hereditary motor and sensory neuropathies, a highly genetic heterogeneous group of disorders, have a phenotype caused by peripheral nerve damage.

**Purpose of the study** — to assess the extent of genetic heterogeneity of hereditary motor and sensory neuropathies in Russian patients and to evaluate the diagnostic effectiveness of using full-exome research methods to find the genetic cause of hereditary motor and sensory neuropathies.

**Materials and methods.** The material for the study was DNA samples from 51 patients and their family members referred for whole exome sequencing to the DNA-diagnostics laboratory of Research Centre for Medical Genetics in 2017–2019. Methods: whole exome sequencing, Sanger sequencing, restriction fragment length polymorphism.

**Results.** Whole exome sequencing in combination with segregation analysis of the pathogenic variants in families allowed to determine the cause of the disease in 41 % of cases. In another 16 % of cases, candidate genetic variants as a possible cause of the disease were revealed, but additional studies are needed to confirm it. The most frequently mutated gene was MFN2 caused neuropathy in 6 unrelated families. MPZ gene mutations were detected in two families, AARS gene mutations were revealed in another two families, and mutations in GJB1,

*HINT1, INF2, LRSAM1, LITAF, MME, NEFL, WWOX were detected once. Among the causal variants, mutations in B4GALNT1 caused spastic paraplegia, in COL6A1 led to Bethlem's congenital muscular dystrophy, and in SYT2 caused congenital myasthenic syndrome indicating difficulties in differential diagnosis of inherited neuromuscular disorders. A PMP22 duplication was detected in 2 families prior to whole exome sequencing.*

**Conclusion.** *Whole exome sequencing is very important for finding the molecular cause of hereditary motor and sensory neuropathies. In most cases, additional methods should be used to clarify the pathogenicity of variants detected by whole exome sequencing. However, it is necessary to remember that the most common cause of the disease is a large duplication of the region 17p11.2.*

**Key words:** *hereditary motor and sensory neuropathy, HMSN, Charcot–Marie–Tooth disease, CMT, whole exome sequencing, WES, inherited peripheral neuropathy*

**For citation:** *Shchagina O.A., Ryzhkova O.P., Chukhrova A.L. et al. Diagnostic utility of exome sequencing for inherited peripheral neuropathies. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2020;10(4):12–26. (In Russ).*

## Введение

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН), или болезнь Шарко–Мари–Тута (Charcot–Marie–Tooth disease, CMT), – группа наследственных заболеваний периферической нервной системы с выраженной гетерогенностью клинических проявлений, типов наследования и причинных генов. Распространенность в европейских странах колеблется от 1:5 тыс. до 1:10 тыс. населения [1].

«Классический» фенотип НМСН, как правило, проявляется слабостью дистальных отделов конечностей, потерей чувствительности, деформаций стопы по типу полый или стопы Фридрейха. У большинства больных признаки заболевания проявляются на 1-м или 2-м десятилетии жизни и нарастают с возрастом. Однако описано много форм, при которых манифестация болезни происходит на 1-м году жизни и, наоборот, в 5–6-й декадах. По электрофизиологическим критериям долгое время было принято выделять миелопатию (НМСН I) со скоростью проведения импульса (СПИ) по срединному нерву  $\leq 38$  м/с и аксонопатию (НМСН II) – СПИ  $> 38$  м/с. По мере накопления клинических и электрофизиологических данных была выделена промежуточная форма НМСН с СПИ от 25 и 45 м/с. В последние годы в группу аксональных НМСН были включены не только моторно-сенсорные нейропатии, но и фенотипы с преобладанием моторного поражения – наследственные моторные нейропатии или дистальные спинальные атрофии и фенотипы с преобладанием вегетативных нарушений – наследственные сенсорные нейропатии. Сегодня в зарубежной литературе для обозначения всего многообразия форм наследственных периферических полинейропатий применяют термины *CMT and related disorders* (болезнь Шарко–Мари–Тута и подобные ей заболевания) и *inherited peripheral neuropathies*, или IPN (наследственные периферические нейропатии) [2]. В данной работе мы будем использовать для обозначения исследуемого заболевания привычный термин «наследственная моторно-сенсорная нейропатия».

На сегодняшний день описано уже более 80 генов, ответственных за НМСН. Кроме того, для целого ряда генов характерно наличие сразу нескольких

неврологических фенотипов, одним из которых является периферическая полинейропатия (см. рисунок).

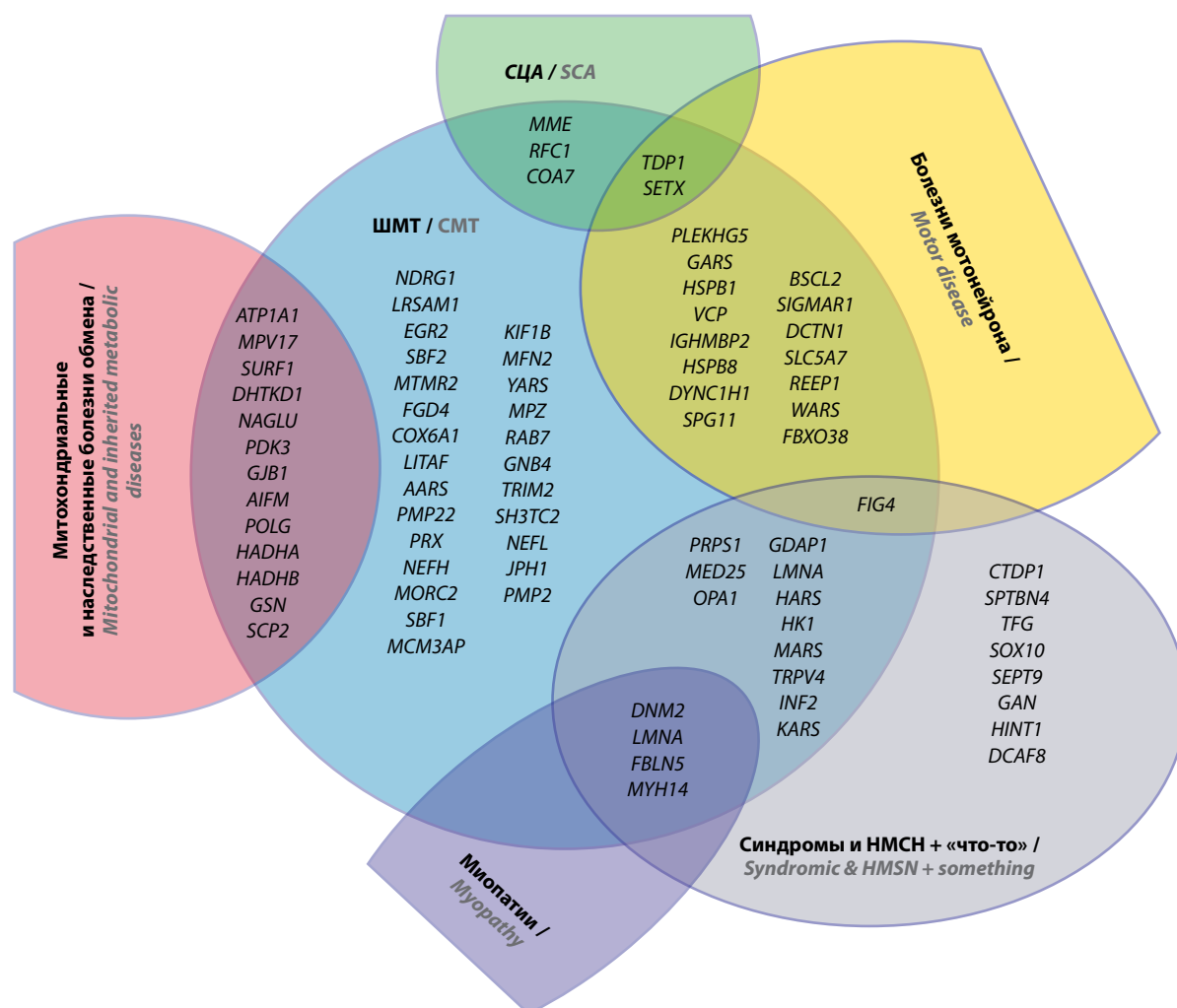
При таком разнообразии генетических причин и большом числе пересекающихся фенотипов после исключения наиболее частой причины болезни – дупликации на хромосоме 17, включающей ген *PMP22*, на долю которой приходится 60 % случаев НМСН I, очевидным методом диагностики является экзомное секвенирование. В табл. 1 суммированы результаты полноэкзомного секвенирования (WES) выборок больных с НМСН из разных стран.

**Таблица 1.** *Результаты экзомного секвенирования выборок больных с периферическими нейропатиями*

**Table 1.** *Exome sequencing results for different inherited peripheral neuropathy's cohorts*

Страна Region	Число обследованных семей Number of families in the study	Выявлено мутаций (всего (% от числа обследованных семей)) The identified mutations (in total (% of the investigated families number))
Австралия [3] Australia [3]	110	41 (37)
Канада [4] Canada [4]	50	12 (24)
Австрия, Германия, Бельгия [5] Austria, Germany, Belgium [5]	27	8 (29)
США [6] USA [6]	37	17 (45)

Как видно из табл. 1, эффективность полноэкзомного секвенирования колеблется от 24 до 45 %. Связано это в большей степени с полнотой предварительного молекулярно-генетического обследования пробандов. Так, в работе М. Schabhüttl и соавт. были отобраны больные из 3 стран, которым на более ранних этапах проведен поиск мутаций в 10 наиболее частых генах, а в работе С. Gonzaga-Jauregui и соавт. у большинства



Клинико-генетическое разнообразие наследственных моторно-сенсорных нейропатий. Фигуры разных цветов – фенотипы; курсивом обозначены все гены, варианты которых приводят к наследственным периферическим нейропатиям по данным OMIM на середину 2019 г. ШМТ – болезнь Шарко–Мари–Тута; болезни мотонейрона – наследственные болезни, связанные с поражением мотонейрона: наследственные моторные нейропатии, боковой амиотрофический склероз, дистальные спинальные атрофии; ЦСА – спиноцеребеллярная атаксия; синдромы – синдромы, сопровождающиеся периферической нейропатией; НМСН + «что-то» – синдромальные формы наследственных моторно-сенсорных нейропатий. Clinical and genetic diversity of inherited motor-sensory neuropathies. Different colors of figures indicate different phenotypes. Italics indicate all genes, variants of which lead to inherited peripheral neuropathies according to OMIM data for mid-2019. CMT – Charcot–Marie–Tooth disease; motor disease – hereditary diseases associated with motoneurone damage: neuropathy, distal hereditary motor, amyotrophic lateral sclerosis, spinal muscular atrophy, distal; SCA – spinocerebellar ataxia; syndromic & HMSN + something – syndromes accompanied by peripheral neuropathy and syndromic forms of Charcot–Marie–Tooth disease

больных до проведения экзомного секвенирования была исключена лишь дупликация гена *PMP22* [5, 6].

В данной работе представлены результаты экзомного секвенирования и последующего обследования 51 неродственного пробанда с клиническим диагнозом НМСН, обратившихся за экзомным секвенированием в лабораторию ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» в 2017–2019 гг.

#### Материалы и методы

Проведено исследование 51 неродственного пробанда: 22 женщин и 29 мужчин в возрасте от 3 до 57 лет.

Среди обследованных 39 человек были единственными больными в семье, 10 – семейных с доминантным типом наследования болезни и в 2 случаях не было информации о родословной. У 8 больных по данным электронейромиографии была выявлена миелинопатия, у 28 – аксонопатия, у 10 – промежуточный характер поражения периферических нервов и о 5 больных данные электронейромиографии исследования не были предоставлены. На 1-м этапе всем пробандам вне зависимости от полноты обследований, проведенных до направления на экзомное секвенирование, был выполнен поиск самой частой мутации – 1.4-MB дупликации на хромосоме 17, включающей ген *PMP22*

с использованием мультиплексной полимеразной цепной реакции системы маркеров DUP4 и DUP5, локализованных в области дупликации с применением праймеров: DUP4F – GGCAAAAATGGGCATTCTTGTCTC, DUP4R – GAAATAACCATAACATAATAAGGCC, DUP5F – TGAACACATTTGGCTTTGAAACAAC, DUP5R – TTATCCAAAGAGTTGTCACTAGAAC. Для визуализации результатов использовался вертикальный электрофорез в полиакриламидном геле.

Экзомный анализ ДНК пациентов проведен на секвенаторе нового поколения Illumina NextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2 × 75 пар оснований). Для пробоподготовки у 35 пробандов была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям около 20 тыс. генов (набор Illumina TruSeqR ExomeKit и IDT xGenR Exome Research Panel), у 14 пробандов – методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям 6640 генов, описанных на данный момент как клинически значимые (набор SeqCap EZ HyperCap Workflow). Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Illumina, для анализа данных использовано фирменное программное обеспечение BaseSpace Sequence Hub (Illumina, США).

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и The Genome Aggregation Database v2.1.1. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, база данных по патогенным вариантам HGMD® Professional версия 2019.4 и данные литературы.

Для оценки патогенности выявленных при экзомном секвенировании вариантов был проведен анализ сегрегации в 22 семьях методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру целевых участков конкретных генов.

Оценка патогенности и причинности генетических вариантов проводилась в соответствии с международными рекомендациями по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [7].

### Результаты

Клинические, электрофизиологические данные, результаты экзомного секвенирования и последующего сегрегационного анализа по всем исследованным пробандам представлены в табл. 2.

У 2 неродственных пробандов, направленных на экзомное секвенирование, при предварительном анализе была выявлена дупликация гена *PMP22*, диагноз подтвержден, и массовое параллельное секвенирование им не проводилось. Оба пробанда имели типичную клиническую и электронейромиографическую картину демиелинизирующей формы НМСН.

Как видно из табл. 2, в 22 случаях из 51 были выявлены патогенные и вероятно патогенные варианты, которые, наиболее вероятно, являются причиной заболевания в семье. В 20 случаях такие варианты были выявлены при исследовании экзома, а в 2 случаях – при предварительном поиске частой мутации.

Для уточнения патогенности некоторых вариантов был проведен семейный анализ и доказана неслучайная сегрегация выявленного варианта в семье с полинейропатией, *de novo* статус варианта или трансположение выявленных мутаций.

Наиболее частой причиной НМСН, выявляемой при экзомном секвенировании 6 неродственных семей, оказались мутации гена *MFN2*, ответственного за НМСН ПА2. Этот результат не вызывает удивления, так как данная форма является наиболее частой среди аксонопатий, на ее долю приходится 25 % случаев этой формы болезни [8, 9].

В 2 семьях с миелинопатией были выявлены мутации гена *MPZ*, ответственного за НМСН IB. По ранее полученным в лаборатории ДНК-диагностики данным этот ген тоже является нередкой причиной миелинопатий, на его долю приходится до 9 % случаев этой формы НМСН [10].

Неожиданно в 2 случаях были выявлены различные мутации гена *AARS*, ответственного за НМСН IIN типа. Данная форма наследственной полинейропатии была впервые описана в 2010 г. [11]. И до сих пор нет данных о высокой распространенности, описаны лишь единичные случаи.

Было выявлено по 1 случаю мутаций в других частых генах периферических нейропатий – *GJB1* (НМСН IX), *HINT1* (нейромиотония и аксональная нейропатия) [12, 13]. Небольшая доля таких форм, выявленных при экзомном исследовании, объясняется тем, что НМСН, связанные с этими генами, имеют свои характерные особенности – X-сцепленная родословная для *GJB1* и миотонические феномены для *HINT1*, а гены имеют небольшой размер и доступно более дешевое их исследование методом секвенирования по Сенгеру.

Из редких генетических вариантов НМСН были выявлены мутации в генах *INF2* (НМСН доминантная, промежуточная E), *LRSAM1* (НМСН IP), *LITAF* (НМСН IC), *MME* (НМСН IT).

Кроме того, используя алгоритм Illumina для анализа данных, удалось выявить протяженную делецию на хромосоме 8, включающую ген *NEFL* (НМСН IE), а при анализе покрытия целевых генов – делецию экзона 2 в гене *WWOX* (эти мутации были валидированы референсными методами). Необходимо отметить, что метод экзомного секвенирования не приспособлен для обнаружения таких мутаций – данные находки являются случайностью.

Среди причинных вариантов были выявлены мутации генов, отвечающих за спастическую параплегию,

**Таблица 2.** Клинические, электрофизиологические данные, результаты молекулярно-генетического анализа  
 Table 2. Clinical and electrophysiological data, results of molecular analysis

N	Клинический диагноз Clinical diagnosis	ЭНМГ ENMG	Число больных Number of patients	Возраст начала Age of manifestation	Результаты молекулярно-генетического анализа Results of molecular genetic analysis					Диагноз Diagnosis
					Ген Gene	Вариант(ы) Variant(s)	Зиготность Zygosity	Сегрегация Segregation	Патогенность (критерии АСМГ) Pathogenicity (ACMG criteria)	
<b>Выявлена дупликация на хромосоме 17</b> Duplication on chromosome 17										
1	НМСН HMSN	Миелитопатия Myelino-pathy	—	Детский Childhood	<i>PMP22</i>	DUP	het	—	PAT	Болезнь Шарко–Мари–Тута, тип 1А Charcot–Marie–Tooth disease, type 1A
2	НМСН HMSN	Миелитопатия Myelino-pathy	1	30	<i>PMP22</i>	DUP	het	—	PAT	Болезнь Шарко–Мари–Тута, тип 1А Charcot–Marie–Tooth disease, type 1A
<b>Диагноз подтвержден молекулярно-генетическими методами</b> The diagnosis was confirmed by molecular genetic methods										
3	НМСН HMSN	Промежуточный Intermediate	6	Детский Childhood	<i>INF2</i> NM_022489.4	c.271C>G (p.Arg91Gly)	het	Да Yes	PAT (PS4 PM1 PM2 PP2 PP3)	Болезнь Шарко–Мари–Тута, доминантный промежуточный E Charcot–Marie–Tooth disease, dominant Intermediate E
4	НМСН HMSN	Аксонопатия Axono-pathy	8	20–30	<i>LRSAM1</i> NM_001005374.3	c.2047-1G>A	het	Да Yes	PAT (PVS1 PS4 PM2 PP3)	Болезнь Шарко–Мари–Тута, тип 2P Charcot–Marie–Tooth disease, axonal, type 2P
5	НМСН HMSN	Миелитопатия Myelino-pathy	2	53	<i>LITAF</i> NM_001136472.1	c.348G>C (p.Trp116Cys)	het	Выявлена у бессимптомного сына (27 лет) и больной мамы Detected in an asymptomatic son (27 years old) and a sick mother	L PAT (PM1 PM2 PM5 PP3 BS2)	Болезнь Шарко–Мари–Тута, тип 1C Charcot–Marie–Tooth disease, type 1C

Продолжение табл. 2  
Continuation of table 2

N	Клинический диагноз Clinical diagnosis	ЭНМГ ENMG	Число больных Number of patients	Возраст начала Age of manifestation	Результаты молекулярно-генетического анализа Results of molecular genetic analysis					Патогенность (критерии АСМГ) Pathogenicity (ACMG criteria)	Диагноз Diagnosis
					Ген Gene	Вариант(ы) Variant(s)	Зиготность Zygosity	Сегрегация Segregation	Возраст начала Age of manifestation		
6	НМСН HMSN	Аксонопатия Axonopathy	2	Детский Childhood	<i>MFN2</i> NM_001127660	c.638T>C (p.Ile213Thr)	het	Да Yes	LRAT (PM1 PM2 PM5 PP2 PP3 PP5)	Болезнь Шарко–Мари– Туа, тип 2A2A Charcot–Marie–Tooth disease, axonal, type 2A2A	
7	НМСН HMSN	Аксонопатия Axonopathy	3	Детский Childhood	<i>MFN2</i> NM_001127660	c.281G>A (p.Arg94Gln)	het	Да Yes	RAT (PS4 PM1 PM2 PM5 PP2 PP3 PP4 PP5)	Болезнь Шарко–Мари– Туа, тип 2A2A Charcot–Marie–Tooth disease, axonal, type 2A2A	
8	НМСН HMSN	Аксонопатия Axonopathy	1	Детский Childhood	<i>MFN2</i> NM_001127660	c.280C>T (p.Arg94Trp)	het	–	RAT (PM1 PM2 PM5 PP2 PP3 PP4 PP5)	Болезнь Шарко–Мари– Туа, тип 2A2A Charcot–Marie–Tooth disease, axonal, type 2A2A	
9	НМСН HMSN	–	–	–	<i>MFN2</i> NM_001127660	c.775C>T (p.Arg259Cys)	het	–	RAT (PM1 PM2 PM5 PP2 PP3 PP5)	Болезнь Шарко–Мари– Туа, тип 2A2A Charcot–Marie–Tooth disease, axonal, type 2A2A	
10	НМСН HMSN	Аксонопатия Axonopathy	1	Детский Childhood	<i>MFN2</i> NM_001127660	c.1146_1148delGGC (p.Ala383del)	het	Родственники не доступны. Выявлен у новорожденного сына Relatives are not available. Detected in a newborn son	LRAT (PM1 PM2 PM4 PP3)	Болезнь Шарко–Мари– Туа, тип 2A2A Charcot–Marie–Tooth disease, axonal, type 2A2A	
11	НМСН HMSN	Аксонопатия Axonopathy	1	Детский Childhood	<i>MFN2</i> NM_001127660	c.263T>A (p.Ile88Asn)	het	–	LRAT (PM1 PM2 PP2 PP3 PP4)	Болезнь Шарко–Мари– Туа, тип 2A2A Charcot–Marie–Tooth disease, axonal, type 2A2A	
12	НМСН HMSN	Миелинопатия Myelinopathy	1	Младенческий infancy	<i>MPZ</i> NM_000530.8	c.499G>A (p.Gly167Arg)	het	–	RAT (PS1 PS4 PM1 PM2 PM5 PP2 PP3 PP5)	Болезнь Шарко–Мари– Туа, тип 1B Charcot–Marie–Tooth disease, type 1B	



Продолжение табл. 2  
 Continuation of table 2

N	Клинический диагноз Clinical diagnosis	ЭНМГ ENMG	Число больных Number of patients	Возраст начала Age of manifestation	Результаты молекулярно-генетического анализа Results of molecular genetic analysis					Диагноз Diagnosis
					Ген Gene	Вариант(ы) Variant(s)	Зиготность Zygosity	Сегрегация Segregation	Патогенность (критерии АСМГ) Pathogenicity (ACMG criteria)	
13	НМСН HMSN	Миелопатия Myelino- pathy	5	Детский Childhood	<i>MPZ</i> NM_000530.8	c.223G>A (p.Asp75Asn)	het	Да Yes	РАТ (PS4 PM1 PM2 PM5 PP2 PP3 PP4)	Болезнь Шарко–Мари– Туа, тип 1В Charcot–Marie–Tooth disease, type 1B
14	НМСН HMSN	Проме- жуточный Interme- diate	4	Детский Childhood	<i>GJB1</i> NM_001097642.2	c.86T>C (p.Phe29Ser)	hem	Да Yes	РАТ (PS4; PM1; PM2; PM5; PP2; PP3)	Болезнь Шарко–Мари– Туа, X-сцепленная, доминантная 1 Charcot–Marie–Tooth neuropathy, X-linked dominant, 1
15	НМСН HMSN	—	1	60	<i>AARS</i> NM_001605.2	c.332A>G (p.Lys111Arg)	het	Не выявлена у здоровых родственни- ков Not detected in healthy relatives	LPAT (PS4 PM2 PP3 PP4 BP1)	Болезнь Шарко–Мари– Туа, тип 2N Charcot–Marie–Tooth disease, axonal, type 2N
16	НМСН HMSN	Проме- жуточный Interme- diate	4	Детский Childhood	<i>AARS</i> NM_001605.2	c.2738G>A (p.Gly913Asp)	het	Да Yes	LPAT (PS4 PM2 PP3 PP4 BP1)	Болезнь Шарко–Мари– Туа, тип 2N Charcot–Marie–Tooth disease, axonal, type 2N
17	НМСН HMSN	Проме- жуточный Interme- diate	1	Детский Childhood	<i>HINT1</i> NM_005340.7	c.110G>C (p.Arg37Pro)	homo	Родители- гетерозиготы Parents are heterozygotes	РАТ (PS3 PM1 PM3 PP2 PP3)	Нейромиотония и ак- сональная нейропатия рецессивная Neuromyotonia and axonal neuropathy, autosomal recessive
18	НМСН/дСМА HMSN/dSMA	Аксонопатия Axono- pathy	1	Детский Childhood	<i>MME</i> NM_007288.3	c.1914+1G>A; c.1946T>C (p.Ile649Thr)	compound	Транс-поло- жение In trans position	РАТ (PVS1 PM2 PP3); LPAT (PM1 PM2 PM3 PP2 PP3)	Болезнь Шарко–Мари– Туа, тип 2Т Charcot–Marie–Tooth disease, axonal, type 2T
19	НМСН HMSN	Аксонопатия Axono- pathy	1	Детский Childhood	<i>NEFL</i>	chr8:24,771,268– 24,814,014 DEL (пол- тверждена XMA) chr8:24,771,268–24,814,014 DEL (confirmed by CMA)	het	—	LPAT (PVS1 PM2)	Болезнь Шарко–Мари– Туа, тип 2Е Charcot–Marie–Tooth disease, type 2E

Продолжение табл. 2  
Continuation of table 2

N	Клинический диагноз Clinical diagnosis	ЭНМГ ENMG	Число больных Number of patients	Возраст начала Age of manifestation	Результаты молекулярно-генетического анализа Results of molecular genetic analysis					Диагноз Diagnosis
					Ген Gene	Вариант(ы) Variant(s)	Зиготность Zygosity	Сегрегация Segregation	Патогенность (критерии АСМГ) Pathogenicity (ACMG criteria)	
20	НМСН HMSN	Аксонопатия Axonopathy	1	Детский Childhood	<i>SYT2</i> NM_177402.5	c.917C>T (p.Ser306Leu)	het	<i>de novo</i>	LPAT (PS2 PM2 PP3)	Миастенический синдром врожденный, 7, пресинаптический Myasthenic syndrome, congenital, 7, presynaptic
21	НМСН? Повышение КФК (1260 Ед/л) HMSN? high CK (1260 U/l)	Аксонопатия Axonopathy	1	Детский Childhood	<i>COL6A1</i> NM_001848.3	c.903+1G>T	het	<i>de novo</i>	PAT (PVS1 PS2 PM2 PP3 PP5)	Миопатия Бетлема, 1 Bethlem myopathy 1
22	НМСН? ПИМД? Спастическая паралич? HMSN? LGMD? Spastic paraplegia?	Аксонопатия Axonopathy	1	Детский Childhood	<i>BAGALNT1</i> NM_001478.5	c.1514G>C (p.Arg505Pro)	homo	Родители гетерозиготы Parents are heterozygotes	LPAT (PS4 PM2 PP3 PP4)	Спастическая паралич 26, аутосомно-рецессивная Spastic paraplegia 26, autosomal recessive
<b>Выявлены кандидатные варианты</b> Candidates variants were identified										
23	НМСН HMSN	Промежуточный Intermediate	1	Детский Childhood	<i>ИИОХ</i> NM_016373.4	c.1310C>T (p.Arg104Trp); 411G>T; [(EX2del)] DEL EX2 подтверждена ХМА с комплексным аллелем неизвестно c.1310C>T (p.Arg104Trp); 411G>T; [(EX2del)]; DEL EX2 confirmed by CMA cis/trans position with complex allele unknown	?	с.310C>T и с.411G>T выявлены у отца с.310C>T and с.411G>T were found in the father	VUS; PAT	Спинаocerebellарная атаксия аутосомно-рецессивная 12? Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 12?
24	НМСН HMSN	Аксонопатия Axonopathy	1	Детский Childhood	<i>AAAS</i> NM_015665.6	c.787T>C (p.Ser263Pro)	het	—	VUS (PP2 PP3 PP5)	Синдром ахалазия—аддисонизм—алакримия? Achalasia—addisonianism—alacrimia syndrome?
25	НМСН HMSN	Промежуточный Intermediate	1	Детский Childhood	<i>GDAPI</i> NM_018972.4	c.715C>T (p.Leu239Phe); c.695-29T>C	compound	Транслокация In trans position	PAT (PM1 PM2 PP2 PP3 PP5); VUS (PM2 PM3 BP4)	Болезнь Шарко—Мари—Тута, тип 4А? Charcot—Marie—Tooth disease, type 4A?

Продолжение табл. 2  
Continuation of table 2

N	Клинический диагноз Clinical diagnosis	ЭНМГ ENMG	Число больных Number of patients	Возраст начала Age of manifestation	Результаты молекулярно-генетического анализа Results of molecular genetic analysis					Диагноз Diagnosis
					Ген Gene	Вариант(ы) Variant(s)	Зиготность Zygosity	Сегрегация Segregation	Патогенность (критерии АСМГ) Pathogenicity (ACMG criteria)	
26	НМСН с атрофией дисковых зрительных нервов HMSN with optic atrophy	—	1	Детский Childhood	<i>FDXR</i> NM_001258012.4	c.17G>A (p.Trp6Ter); c.979C>T (p.Arg327Cys)	сompaund	Трансло- жение In trans position	PAT (PVS1 PM2 PPS3); VUS (PM2 PPS3 BP1)	Аудиторная нейропатия и атрофия зрительного нерва? Auditory neuropathy and optic atrophy?
27	НМСН? Мышечная дистрофия? HMSN? Muscular dystrophy?	—	1	Детский Childhood	<i>COL12A1</i> NM_004370.6	c.2962A>G (p.Thr988Ala)	het	—	VUS (PM2 BP1 BP4)	Миопатия Бетлема 2? Bethlem myopathy 2?
28	НМСН HMSN	Проме- жуточный Inter- mediate	4	20–30	<i>HARS</i> NM_002109.6	c.1141G>A (p.Gly381Arg)	het	—	VUS (PM2 PP3 BP1)	Болезнь Шарко–Мари– Туа, тип 2W? Charcot–Marie–Tooth disease, axonal, type 2W?
29	НМСН? дСМА? ПКМД? HMSN? dSMA? LGMD?	Аксонопатия Axonopathy	1	40–50	<i>LDB3</i> NM_007078.3	c.1187G>A (p.Arg396Gln)	het	—	VUS (PM2 PP3 BP1)	Миофибриллярная миопатия, 4? Myopathy, myofibrillar, 4?
30	НМСН? СМА? HMSN? SMA?	Аксонопатия Axonopathy	1	Детский Childhood	<i>DCAF8</i> NM_015726.4	c.407T>C (p.Leu136Pro)	het	Выявлен у необсле- дованной мамы Detected in an untreated mother	VUS (PM2 PP3 BS2)	Нейропатия гигантских аксонов 2, аутосомно-доминантная? Giant axonal neuropathy 2, autosomal dominant?
Вероятной причины болезни не выявлено The probable cause of the disease was not revealed										
31	НМСН HMSN	Аксонопатия Axonopathy	1	Детский Childhood	<i>KARS</i> NM_001130089.1	c.375C>G	het	Нет данных No data	1 вариант в AR гене One variant in AR gene	Не установлен Not defined
32	НМСН HMSN	Проме- жуточный Inter- mediate	1	Детский Childhood	<i>ENO3</i> NM_053013.4	c.88C>T (p.Arg30Ter)	het	Нет данных No data	1 вариант в AR гене One variant in AR gene	Не установлен Not defined

Продолжение табл. 2  
Continuation of table 2

N	Клинический диагноз Clinical diagnosis	ЭНМГ ENMG	Число больных Number of patients	Возраст начала Age of manifestation	Результаты молекулярно-генетического анализа Results of molecular-genetic analysis					Патогенность (критерии АСМГ) Pathogenicity (ACMG criteria)	Диагноз Diagnosis
					Ген Gene	Вариант(ы) Variant(s)	Зиготность Zygosity	Сегрегация Segregation	Зиготность Zygosity		
33	НМСН HMSN	Миелитопатия Myelino-pathy	1	50	<i>MME</i> NM_007288.3	c.1040A>G (p.Tyr347Cys)	het	Нет данных No data	1 вариант в АР-гене One variant in AR gene	Не установлен Not defined	
34	НМСН HMSN	Аксонопатия Axono-pathy	1	30	<i>GAN</i> NM_001377486.1	c.642G>A (p.Met11e)	het	Нет данных No data	1 вариант в АР-гене One variant in AR gene	Не установлен Not defined	
35	НМСН HMSN	Аксонопатия Axono-pathy	1	Детский Childhood	<i>SH3TC2</i> NM_024577.4	c.505T>C (p.Tyr169His)	het	Нет данных No data	1 вариант в АР-гене One variant in AR gene	Не установлен Not defined	
						<i>MED25</i> NM_030973.3	c.1004C>T (p.Ala335Val)	het	Нет данных No data	1 вариант в АР-гене One variant in AR gene	Не установлен Not defined
36	НМСН с атрофией зрительных нервов HMSN with the optic atrophy	Аксонопатия Axono-pathy	1	Взрослый Adult	<i>OPAI</i> NM_130835.2	c.1146A>G (Ile382Met)	het	Нет данных No data	1 вариант в АР-гене One variant in AR gene	Не установлен Not defined	
37	НМСН? Миотония? HMSN? Myotonia?	Аксонопатия Axono-pathy	1	30	<i>IGHMBP2</i> NM_002180.3	c.2317G>A, (p.Gly773Arg)	het	Нет данных No data	1 вариант в АР-гене One variant in AR gene	Не установлен Not defined	
38	НМСН HMSN	Аксонопатия Axono-pathy	1	Детский Childhood	<i>IGHMBP2</i> NM_002180.3	c.165G>C (p.Gln55His)	het	Нет данных No data	1 вариант в АР-гене One variant in AR gene	Не установлен Not defined	
39	НМСН? СМА? HMSN? SMA?	Аксонопатия Axono-pathy	1	Детский Childhood	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Не установлен Not defined	

Продолжение табл. 2  
 Continuation of table 2

N	Клинический диагноз Clinical diagnosis	ЭНMG ENMG	Число больных Number of patients	Возраст начала Age of manifestation	Результаты молекулярно-генетического анализа Results of molecular genetic analysis						
					Ген Gene	Вариант(ы) Variant(s)	Зиготность Zygosity	Сегрегация Segregation	Патогенность (критерии АСМГ) Pathogenicity (ACMG criteria)	Диагноз Diagnosis	
40	НМСН? ПКМД? HMSN? LGMD?	Аксонопатия Axonopathy	1	20	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Не установлен Not defined
41	НМСН HMSN	Миелинопатия Myelinopathy	1	40–50	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Не установлен Not defined
42	НМСН HMSN	Миелинопатия Myelinopathy	1	Детский Childhood	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Не установлен Not defined
43	НМСН HMSN	Промежуточный Intermediate	2	Детский Childhood	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Не установлен Not defined
44	НМСН HMSN	Аксонопатия Axonopathy	1	Детский Childhood	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Не установлен Not defined
45	НМСН HMSN	Промежуточный Intermediate	1	Детский Childhood	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Не установлен Not defined
46	НМСН? Спастическая параличия HMSN? Spastic paraplegia	Аксонопатия Axonopathy	1	Детский Childhood	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Не установлен Not defined
47	НМСН HMSN	Аксонопатия Axonopathy	1	50–60	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Не установлен Not defined

Окончание табл. 2  
The end of table 2

N	Клинический диагноз Clinical diagnosis	ЭНМГ ENMG	Число больных Number of patients	Возраст начала Age of manifestation	Результаты молекулярно-генетического анализа Results of molecular genetic analysis					Патогенность (критерии АСМГ) Pathogenicity (ACMG criteria)	Диагноз Diagnosis
					Ген Gene	Вариант(ы) Variant(s)	Зиготность Zygosity	Сегрегация Segregation	Зиготность Zygosity		
48	НМСН HMSN	Аксонопатия Axonopathy	1	40–50	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Не установлен Not defined
49	НМСН HMSN	Аксонопатия Axonopathy	1	10	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Не установлен Not defined
50	НМСН HMSN	Миелинопатия Myelinopathy	1	Детский Childhood	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Не установлен Not defined
51	НМСН с атрофией зрительных нервов HMSN and optic atrophy	—	1	10	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Не установлен Not defined

**Примечание.** ЭНМГ — электромиография; АСМГ — Американский колледж молекулярной генетики; НМСН — наследственная моторно-сенсорная нейропатия; РАТ — патогенный; het — гетерозиготное состояние; homo — гомозиготное состояние; compound — компаунд-гетерозиготное состояние; LРАТ — вероятно-патогенный; SMA — спинальная мышечная атрофия; дСМА — дистальная спинальная мышечная атрофия; КФК — креатинфосфокиназа; VUS — вариант неопределенного клинического значения — патогенность вариантов; АСМГ; ПКМД — согласно критериям АСМГ; ПКМД — поясно-конечностная мышечная дистрофия.

Note. ENMG — electromyography; ACMG — American College of Medical Genetics; HMSN — hereditary motor and sensory neuropathy; RAT — heterozygote; homo — homozygote; compound — compound heterozygotes; LРАТ — likely pathogenic; SMA — spinal muscular atrophy; dSMA — spinal muscular atrophy, distal; CK — creatine kinase; VUS — variant of uncertain clinical significance — pathogenicity of variants according to ACMG criteria; LGMD — muscular dystrophy, limb-girdle.

врожденную мышечную дистрофию Бетлема, миастению, что свидетельствует о трудностях дифференциальной диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний.

В 8 случаях были выявлены кандидатные варианты, которые, вполне вероятно, могут являться причиной заболевания, но необходимы дополнительные подтверждающие факторы: анализ сегрегации, функциональный анализ — данные исследования не были проведены по решению семей больных в силу различных причин.

В 21 семье не было выявлено вероятной причины болезни. В 6 семьях определялись гетерозиготные патогенные и вероятно патогенные варианты в генах с аутосомно-рецессивным типом наследования. Однако выявление такого варианта не является молекулярно-генетическим подтверждением болезни. Кроме того, при анализе экзомных данных носительство вариантов в рецессивных генах нервно-мышечных болезней в гетерозиготном состоянии было выявлено и в 5 семьях, где молекулярный диагноз был установлен в дополнение к патогенным/вероятно патогенным вариантам в доминантных генах.

### Обсуждение

Таким образом, мы оценивали диагностическую ценность полноэкзомных методов исследования в когорте пациентов с клиническим диагнозом НМСН. Всем больным был проведен также поиск дупликации на хромосоме 17. Некоторым больным до направления на экзомное секвенирование был выполнен поиск мутаций в других частых генах, ответственных за НМСН. Необходимо подчеркнуть, что описываемая в данной работе группа больных не была специально сформированной выборкой, а представляла когорту пациентов, направленных на экзомное секвенирование с диагнозом НМСН, поэтому нередкими находками были мутации в частых генах, ответственных за развитие периферических нейропатий.

Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на то что экзомное секвенирование — дорогостоящее и долгое исследование, а при НМСН описана частая мутация, ответственная за 60 % случаев миелопатий, которая может быть детектирована простыми, быстрыми и дешевыми методами, на диагностику методом массового параллельного секвенирования часто направляются больные без предварительного исследования дупликаций. Детекция делеций и дупликаций протяженностью более 15 пар нуклеотидов является ограничением метода экзомного секвенирования. Несмотря на то что некоторые вариации числа копий генов, в том числе и дупликации 17p11.2, могут быть выявлены у больного с использованием специальных целевых методов анализа экзомных данных, данный поиск не проводится рутинно при каждом исследовании экзома. При отсутствии предваритель-

ного целевого поиска дупликаций данные пациенты с высокой долей вероятности остались бы без молекулярно-генетически подтвержденного диагноза после проведения экзомного секвенирования.

Используя экзомные методы исследования в сочетании с сегрегационным анализом, молекулярную причину заболевания удалось установить в 41 % случаев НМСН, в качестве причины которых была исключена дупликация на хромосоме 17, что согласуется с данными исследователей из других стран.

Еще в 16 % случаев выявлены кандидатные генетические варианты, выступающие возможной причиной заболевания, однако для подтверждения этого необходимы дополнительные исследования, которые по решению семей не были проведены.

В 6 % случаев были выявлены причинные мутации в генах, ответственных за нервно-мышечные заболевания, патогенез которых отличается от периферических полинейропатий, — врожденная мышечная дистрофия, миастения, наследственная спастическая параплегия. Данный феномен может быть связан как с трудностями дифференциальной диагностики на клиническом этапе обследования больных, так и с многообразием пересекающихся фенотипов при мутациях в различных генах нервно-мышечных болезней.

Причина болезни при экзомном секвенировании выявлялась практически в одинаковом проценте случаев при различных электронейромиографических типах полинейропатий: в 43 % случаев — миелопатий с исключенной дупликацией гена *PMP22*, в 44 % случаев — промежуточных НМСН и в 41 % случаев — аксонопатий.

В семейных случаях болезни чаще, чем в спорадических, выявляется молекулярная причина болезни. Из 10 семейных случаев НМСН в 8 выявлен патогенный/вероятно патогенный вариант, еще в 1 случае выявлен кандидатный вариант и лишь в 1 случае ничего не выявлено.

Среди 33 случаев манифестации заболевания в детском возрасте (до 10 лет) причина полинейропатии при экзомном исследовании установлена в 16 (48 %) случаях, еще в 6 (18 %) — найден кандидатный вариант, в то время как при манифестации во взрослом и подростковом возрасте (15 случаев) причина болезни найдена у 3 (20 %) пробандов и кандидатный вариант — у 2 (13 %) пробандов. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей и могут быть обусловлены многообразием генетических и негенетических причин полинейропатий у взрослых пациентов.

### Заключение

Экзомные методы исследования очень важны для поиска молекулярной причины генетически-гетерогенных моногенных болезней, к которым относится НМСН. Данные методы позволяют не только получить

информацию о генотипе в настоящем времени, но и проводить повторные анализы по мере накопления информации о новых причинных генах.

Для уточнения патогенности вариантов, выявленных при экзомном секвенировании, в большинстве случаев необходимо использовать дополнительные методы: секвенирование по Сенгеру для определения сегрегации, количественные методы анализа для подтверждения случайно выявленных крупных перестроек, функциональный анализ для доказательства влияния варианта на работу протеина.

При подозрении на НМСН, особенно при низких скоростях проведения импульса, необходимо помнить, что наиболее частой причиной болезни является крупная дупликация региона 17p11.2, обнаружение которой при секвенировании экзома практически невозможно, так как данный метод имеет свои ограничения по ти-

пам мутаций. Для детекции дупликации существуют простые, дешевые и надежные методы.

На сегодняшний день для диагностики НМСН все чаще предлагают использовать панели генов, основанные на методе массового параллельного секвенирования. Однако представляется маловероятным, что какая-либо специфическая панель когда-нибудь охватит все гены периферических нейропатий, да и максимальные панели по своей стоимости и трудоемкости анализа сопоставимы с аналогичными параметрами клинического экзома. С другой стороны, если учитывать полученные нами результаты, у достаточно большого числа семей болезнь связана с хорошо известными, хотя и достаточно большими генами, такими как митохондриальный ген *MTOR*. Исследование всей последовательности этих генов секвенированием по Сенгеру — достаточно трудоемкая задача.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barreto L.C.L.S., Oliveira F.S., Nunes P.S. et al. Epidemiologic study of Charcot-Marie-Tooth disease: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2016;46(3):157–65. DOI: 10.1159/000443706. PMID: 26849231.
2. Baets J., Timmerman V. Inherited peripheral neuropathies: a myriad of genes and complex phenotypes. *Brain* 2011;134(6):1587–90. DOI: 10.1093/brain/awr114.
3. Drew A.P., Zhu D., Kidambi A. et al. Improved inherited peripheral neuropathy genetic diagnosis by whole-exome sequencing. *Mol Genet Genomic Med* 2015;3(2):143–54. DOI: 10.1002/mgg3.126. PMID: 25802885.
4. Hartley T., Wagner J.D., Warman-Chardon J. et al. Whole-exome sequencing is a valuable diagnostic tool for inherited peripheral neuropathies: Outcomes from a cohort of 50 families. *Clin Genet* 2018;93(2):301–9. DOI: 10.1111/cge.13101. PMID: 28708278.
5. Schabhüttl M., Wieland T., Senderek J. et al. Whole-exome sequencing in patients with inherited neuropathies: outcome and challenges. *J Neurol* 2014;(261):970–82. DOI: 10.1007/s00415-014-7289-8. PMID: 24627108.
6. Gonzaga-Jauregui C., Harel T., Gambin T. et al. Exome sequence analysis suggests that genetic burden contributes to phenotypic variability and complex neuropathy. *Cell Rep* 2015;12(7):1169–83. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.07.023. PMID: 26257172.
7. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;(17):405–23. DOI: 10.1038/gim.2015.30. PMID: 25741868.
8. Щагина О.А., Дадали Е.Л., Федотов В.П., Поляков А.В. Спектр мутаций в гене *MFN2* у больных наследственной моторно-сенсорной нейропатией II А типа. *Медицинская генетика* 2006;5(9):21–6. [Shchagina O.A., Dadali E.L., Fedotov V.P., Polyakov A.V. The spectrum of mutations in the *MFN2* gene in patients with hereditary motor-sensory neuropathy type II A. *Medicinskaya genetika = Medical genetics* 2006;5(9):21–6. (In Russ.)].
9. Дадали Е.Л., Щагина О.А., Федотов В.П. Клинико-генетические особенности моторно-сенсорной нейропатии II А типа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007;1(4):10–5. [Dadali E.L., Shchagina O.A., Fedotov V.P. Clinical and genetic features of type II A motor-sensory neuropathy. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2007;1(4):10–5. (In Russ.)].
10. Миловинова Т.Б., Дадали Е.Л., Федотов В.П. и др. Клинико-генетические корреляции при наследственной моторно-сенсорной нейропатии, вызванной мутациями в гене *MPZ* (P0). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011;111(12):48–55. [Milovidova T.B., Dadali E.L., Fedotov V.P. et al. Clinical-genetic correlations in the hereditary motor-sensory neuropathy caused by mutations in the *MPZ* (P0) gene. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry* 2011;111(12):48–55. (In Russ.)].
11. Latour P., Thauvin-Robinet C., Baudalet-Méry C. et al. A major determinant for binding and aminoacylation of tRNAAla in cytoplasmic alanyl-trna synthetase is mutated in dominant axonal charcot-marie-tooth disease. *Am J Hum Genet* 2010;86(1):77–82. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.12.005. PMID: 20045102.
12. Shchagina O.A., Milovidova T.B., Murtazina A.F. et al. *HINT1* gene pathogenic variants: the most common cause of recessive hereditary motor and sensory neuropathies in Russian patients. *Mol Biol Rep* 2020;(47):1331–7. DOI: 10.1007/s11033-019-05238-z.
13. Дадали Е.Л., Никитин С.С., Курбатов С.А. и др. Клинико-генетические характеристики аутосомно-рецессивной аксональной нейропатии с нейромиотонией у больных из России. *Нервно-мышечные болезни* 2017;7(3):47–55. [Dadali E.L., Nikitin S.S., Kurbatov S.A. et al. Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia in Russian patients. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases* 2017;7(3):47–55. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-47-55.



**Вклад авторов**

О.А. Шагина: разработка дизайна исследования, формирование когорты больных, проведение валидации методом секвенирования по Сенгеру, написание текста рукописи;

О.П. Рыжкова, А.Л. Чухрова, Т.Б. Миловидова, П. Гундорова, О.Л. Миронович: проведение всех этапов полноэкзомного секвенирования, анализ и интерпретация полученных данных;

М.Д. Орлова: анализ дупликаций, секвенирование по Сенгеру, проведение всех этапов полноэкзомного секвенирования, анализ и интерпретация полученных данных;

А.В. Поляков: подбор последовательностей праймеров и проб, использованных в данной работе.

**Authors' contributions:**

O.A. Shchagina: design of the study, formation of a patient's cohort, validation by Sanger sequencing, manuscript preparation;

O.P. Ryzhkova, A.L. Chukhrova, T.B. Milovidova, P. Gundorova, O.L. Mironovich: exome sequencing and data analysis;

M.D. Orlova: PMP22 duplication analysis, Sanger sequencing, exome sequencing and data analysis;

A.V. Poliakov: primers and probes design.

**ORCID авторов / ORCID authors'**

О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

А.Л. Чухрова / A.L. Chukhrova: <https://orcid.org/0000-0002-5474-4713>

Т.Б. Миловидова / T.B. Milovidova: <https://orcid.org/0000-0002-0050-6947>

П. Гундорова / P. Gundorova: <https://orcid.org/0000-0001-8703-7997>

О.Л. Миронович / O.L. Mironovich: <https://orcid.org/0000-0003-0351-1271>

А.А. Орлова / A.A. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-8831-1844>

М.Д. Орлова / M.D. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-3743-094X>

А.В. Поляков / A.V. Poliakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность научному сотруднику ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» А.Ф. Муртазиной за исправления в процессе подготовки рукописи.

**Gratitude.** Authors express their gratitude to the researcher of Research Centre for Medical Genetics A.F. Murtazina for corrections during the preparation of the manuscript.

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова».

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russia for Research Centre for Medical Genetics.

**Информированное согласие.** От всех исследованных пациентов, членов их семей или их законных представителей было получено информированное согласие на проведение исследования и публикацию результатов работы на условиях анонимности.

**Informed consent.** Written informed consent was obtained for genetic examination and publication with anonymity from all patients or their legal representatives.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» (протокол № 2016-6/7 от 2016 г.).

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the local ethic committee of the Research Centre for Medical Genetics (protocol 2016-6/7 dates 2016).

**Статья поступила:** 17.04.2020. **Принята к публикации:** 24.11.2020.

**Article submitted:** 17.04.2020. **Accepted for publication:** 24.11.2020.

## Диагностика сонливости, усталости и депрессии у пациентов с миастенией гравис

О.А. Крейс<sup>1,2</sup>, Т.М. Алексеева<sup>1</sup>, Ю.В. Гаврилов<sup>3</sup>, Ф.О. Валко<sup>4</sup>, Ю. Валко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;

<sup>4</sup>Университетская больница г. Цюриха, Университет г. Цюриха; Швейцария, 8091 Цюрих, ул. Рэмистрассе, 71

**Контакты:** Ольга Алексеевна Крейс krejs.olga@mail.ru

**Введение.** Изучение особенностей состояния избыточной дневной сонливости, усталости и депрессии при миастении гравис важно для проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и для комплексной оценки состояния больных миастенией.

**Цель исследования** — провести комплексную оценку сонливости, усталости, депрессии и оценить влияние аутоиммунной коморбидности на эти синдромы у пациентов с миастенией по международным опросникам с предварительной валидацией их русских версий, а также ознакомить широкую русскоязычную аудиторию специалистов в области нервно-мышечных заболеваний и медицины сна с основными выводами, опубликованными ранее в наших работах по данной теме.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 73 пациента с миастенией и 230 — контрольной группы. Для оценки сонливости, усталости и депрессии использовались: шкала тяжести усталости (FSS), шкала усталости (FIS) (когнитивная/физическая/психосоциальная подшкалы), шкала сонливости Эворта (ESS), шкала депрессии Бека (BDI) (когнитивно-эмоциональная и соматическая подшкалы), шкала тревоги Спилбергера—Ханина (STAI).

**Результаты.** Шкалы градации степени тяжести усталости и оценки влияния утомляемости на различные сферы жизни показали хорошие психометрические свойства и могут быть использованы для выявления значимых клинических аспектов усталости у пациентов с миастенией. В исследуемой выборке выявлена клинически значимая усталость (69,9 %), чрезмерная дневная сонливость (15,1 %), умеренно тяжелая депрессия (20,5 %), высокий уровень личностной (64,4 %) и ситуативной тревожности (27,4 %). Среди 13 пациентов с миастенией и дополнительной аутоиммунной коморбидностью не было выявлено достоверных различий по показателям сонливости, усталости и депрессии по сравнению с основной группой.

**Заключение.** Использование шкал для самооценки пациентами уровня усталости и сопоставление с клиничко-неврологическими данными могут дать врачу более целостное представление о больном. Выявление сонливости, усталости и депрессии может привести к изменению лечебной тактики, что способно улучшить состояние пациентов. Наличие у пациентов с миастенией сопутствующей аутоиммунной патологии не приводит к усугублению сонливости, усталости и депрессии.

**Ключевые слова:** миастения гравис, усталость, депрессия, аутоиммунная коморбидность

**Для цитирования:** Крейс О.А., Алексеева Т.М., Гаврилов Ю.В. и др. Диагностика сонливости, усталости и депрессии у пациентов с миастенией гравис. Нервно-мышечные болезни 2020;10(4):27–37.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-4-27-37



### Diagnosis of sleepiness, fatigue and depression in patients with myasthenia gravis

O.A. Krejs<sup>1,2</sup>, T.M. Alekseeva<sup>1</sup>, Yu. V. Gavrilov<sup>3</sup>, P. O Valko<sup>4</sup>, Yu. Valko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, the Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

<sup>2</sup>North-Western State Medical University, the Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskij prospect, Saint Petersburg 195067, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Experimental Medicine; 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg 197376, Russia;

<sup>4</sup>University Hospital Zurich, University of Zurich; 71 Rämistrasse, Zurich 8091, Switzerland

**Introduction.** Examination of excessive daytime sleepiness, fatigue and depression in patients with myasthenia gravis is important for differential diagnosis of other disorders, and adds to a comprehensive clinical assessment.

**Objective.** The aim is a comprehensive assessment of sleepiness, fatigue and depression and evaluation of the impact of autoimmune comorbidity on these symptoms in myasthenia gravis patients, using newly validated Russian versions of international questionnaires. The present article aims at familiarizing a wider Russian-speaking audience of specialists in the field of neuromuscular disease and sleep medicine with the main findings of our previously published work.

**Materials and methods.** The study included 73 patients with MG and 230 control subjects. For sleepiness, fatigue and depression evaluation were used: Fatigue Severity Scale (FSS), Fatigue Impact Scale (FIS) (cognitive/physical/psychosocial subscales), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Beck Depression Inventory (BDI) (cognitive-affective and somatic domains), Spielberger–Khanin State Trait Anxiety Inventory (STAI).

**Results.** The Fatigue Severity Scale and Fatigue Impact Scale showed good psychometric properties and can be used to identify distinct aspects of fatigue in patients with myasthenia gravis. The studied patient cohort revealed clinically significant fatigue (69.9 %), excessive daytime sleepiness (15.1 %), moderate to severe depression (20.5 %), a high level of personal (64.4 %) and situational anxiety (27.4 %). Among 13 patients with myasthenia gravis and additional autoimmune comorbidity, there were no significant differences in the severity of sleepiness, fatigue and depression compared with the main group.

**Conclusion.** The use of self-reported scale of sleepiness, fatigue and depression combined with careful clinical-neurological characterization adds to a more comprehensive view of the patient. The identification of sleepiness, fatigue and depression can guide therapeutic decisions and contributes to a better patient care. The presence of concomitant autoimmune pathology in patients with myasthenia gravis does not seem to increase the severity of sleepiness, fatigue and depression.

**Key words:** myasthenia gravis, fatigue, depression, autoimmune comorbidit, somnology

**For citation:** Kreis O.A., Alekseeva T.M., Gavrilov Yu.V. et al. Diagnosis of sleepiness, fatigue and depression in patients with myasthenia gravis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(4):27–37. (In Russ.).

## Введение

Миастения гравис (МГ) является хроническим аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежит процесс образования антител к различным антигенным мишеням нервно-мышечного синапса и нарушения нервно-мышечной передачи. Основное клиническое проявление болезни — патологическая мышечная утомляемость и слабость с характерной формулой двигательных расстройств, изменяющаяся по степени выраженности в течение дня и при физической нагрузке [1, 2].

Однако наряду с патологической мышечной утомляемостью и слабостью распространенной жалобой у пациентов с генерализованной формой МГ является усталость. Это субъективное чувство повышенной утомляемости, которое может возникать как у больных, так и у здоровых людей, является сложным понятием, включающим как физиологические, так и психологические факторы. Определяется как быстрое и стойкое снижение энергии, затруднение в сосредоточении на определенном виде работы и, как правило, запускается нагрузкой, несоразмерной с уровнем индуцированной усталости [3, 4]. Таким образом, объективный клинический признак патологической утомляемости и слабости мышц и субъективная самооценка усталости представляют собой различные понятия.

При многих хронических неврологических заболеваниях, таких, например, как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и другие, синдром хронической усталости выделен в отдельный симптомокомплекс, но при МГ усталость как отдельный синдром до сих пор не привлекала значительного внимания специалистов. Терминологическая путаница может объясняться использованием определений мышечной утомляемости и усталости как синонимов в понятиях пациентов и врачей [5]. Поэтому представляется важным наряду с диагностикой патологической мышечной утомляемости и слабости у пациентов с МГ выявление уста-

лости, умение разграничить эти клинические синдромы, чтобы понять вклад каждого из них в картину заболевания для выработки оптимальной тактики терапии.

При МГ, как и при других хронических болезнях, пациенты могут иметь широкий спектр психологических и эмоциональных расстройств. Характерные колебания, миграция миастенических симптомов могут ввести в заблуждение и вызвать предположение о функциональном происхождении симптомов. Одновременное начало МГ и депрессивных проявлений повышает риск диагностической ошибки. Ряд работ выявили ошибки в диагностике, когда симптомы МГ расценивали как проявление психопатологического расстройства [6, 7]. С другой стороны, сообщалось, что психопатологические нарушения встречаются у 59 % пациентов с МГ и депрессия является наиболее распространенным расстройством при данном заболевании [8].

Одним из малоизученных феноменов, возникающих при МГ, является нарушение сна и бодрствования. Некоторые исследования показывают, что у пациентов с МГ наиболее распространены такие расстройства сна, как нарушение дыхания во сне вследствие слабости дыхательных мышц и обструктивное апноэ сна [9]. Избыточная дневная сонливость — полиэтиологический симптом и важное проявление обструктивного апноэ. Распространенность дневной сонливости среди пациентов с миастенией по субъективной шкале сонливости Эпворта (ESS), согласно данным ряда исследователей, колеблется от 14,8 до 33 % [8, 10].

В данной статье представлены основные результаты проведенных нами исследований, посвященных оценке сонливости, усталости, депрессии и влияния аутоиммунной коморбидности на эти синдромы у пациентов с МГ с использованием и последующей валидацией шкал и опросников, опубликованных в более ранних наших работах, а также обобщенные выводы по этим исследованиям для ознакомления более широкой

русскоязычной аудитории специалистов в области нервно-мышечной патологии и сомнологии [11, 15, 16].

### Материалы и методы

Настоящее исследование проводили на кафедре неврологии и психиатрии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и на кафедре неврологии им. академика С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Диагноз МГ устанавливали с учетом рекомендаций и критериев, утвержденных Всероссийским обществом неврологов [2]. В исследование были включены 73 пациента с несомненным (4 критерия из 4) или достоверным (3 критерия из 4) диагнозом МГ и 230 лиц контрольной группы. У всех пациентов оценивали возраст начала, длительность заболевания, фармакологическую терапию антихолинэстеразами, глюкокортикостероидными (ГКС) и/или цитостатическими препаратами, а также учитывали проведенную пациентам тимэктомии или плазмаферез, наличие сопутствующей аутоиммунной патологии. Тяжесть заболевания оценивали в соответствии с классификацией Американского фонда миастении (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA).

В исследование не включали пациентов с ранее диагностированными нарушениями сна и бодрствования, другими органическими неврологическими заболеваниями и тяжелой соматической патологией. В исследование и контрольную группу были включены только русские, жители Санкт-Петербурга и Ленинградской области, являющиеся носителями русского языка.

Для оценки уровня усталости, депрессии, дневной сонливости и тревожных расстройств использовали нижепредставленные шкалы.

**Шкала тяжести усталости (Fatigue Severity Scale, FSS)**, которая первоначально была разработана L. В. Купр и соавт. в 1989 г. для оценки степени выраженности усталости у пациентов с рассеянным склерозом и системной красной волчанкой [12]. FSS состоит из 9 утверждений, которые оценивают главным образом степень выраженности симптомов физической усталости пациента на протяжении последней недели перед заполнением опросника. На каждое утверждение дается ответ по 7-позиционной шкале Ликерта, в зависимости от степени согласия или несогласия с каждым утверждением (1 – полное несогласие, 7 – полное согласие). Пороговой точкой клинически значимой усталости являются значения  $\geq 4$  [13]. Результаты FSS могут оцениваться либо путем получения общего балла, либо вычисления среднего балла по всем 9 пунктам, причем более высокие баллы указывают на более выраженную усталость.

**Шкала усталости (Fatigue Impact Scale, FIS)** была разработана J. D. Fisk и соавт. в 1994 г. для самооценки

влияния усталости на качество жизни пациентов с рассеянным склерозом [14]. FIS состоит из 40 утверждений, которые подразделяются на 3 подшкалы: когнитивную, физическую и психосоциальную. Для каждого пункта пациенты должны указать, как часто они испытали описанную ситуацию на протяжении прошлого месяца, включая день заполнения опросника (0 – никогда, 1 – редко, 2 – иногда, 3 – часто, 4 – всегда). Максимальная сумма баллов по когнитивной подшкале составляет 40, по подшкале физического состояния – 40 и психосоциальной подшкале – 80 баллов, общий балл – 160. Порогового значения значимой усталости у данной шкалы нет, более высокие баллы указывают на большие ограничения в функционировании.

Шкалы FSS, FIS широко используются в клинической и исследовательской практике и переведены на большое количество иностранных языков. Подробно процесс перевода на русский язык, культурной адаптации и проверки на валидность данных опросников был описан в нашей отдельной публикации [15].

Шкалы FSS и FIS отличаются надежностью, обоснованностью и отличную внутреннюю согласованность, что выражается  $\alpha$ -коэффициентами Кронбаха в диапазоне от 0,91 до 0,96. Валидированные опросники представлены в приложении 1 и 2.

**Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI)** является одной из наиболее широко используемых шкал самооценки уровня депрессии. На основании общего балла BDI мы оценивали степень выраженности симптомов депрессии как легкую (10–18), умеренную (19–29) или тяжелую ( $\geq 30$ ).

$\alpha$ -Коэффициент Кронбаха для BDI в исследуемой выборке больных с МГ составил 0,80, что указывает на удовлетворительное значение.

**Шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS)** – субъективный опросник для оценки уровня дневной сонливости. Количество баллов  $\geq 11$  расценивали как избыточную дневную сонливость.

Также оценивали дефицит сна, который рассчитывали, как разницу в продолжительности сна между выходными и рабочими днями. Дефицит сна  $\geq 2$  ч расценивали как недостаточное количество сна.

**Шкала тревоги Спилбергер–Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI)** – метод оценки личностной и ситуативной тревожности. При оценке результатов использовали следующие критерии: 0–30 – низкая тревожность, 31–44 – умеренная,  $\geq 45$  баллов – высокая.

Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех участников исследования. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Sciences (версия 25). Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным  $p < 0,05$ .

### Результаты

Все показатели усталости, за исключением когнитивной подшкалы FIS, были выше у пациентов с МГ, чем в контрольной группе (см. таблицу). Распространенность клинически значимой усталости в нашем исследовании (при оценке  $FSS \geq 4,0$ ) у пациентов с МГ составила 69,9 %, и в контрольной группе – 40,4 % ( $p < 0,001$ ). Средний балл FIS по подшкале физического состояния составил  $22,5 \pm 9,3$ , по психосоциальной подшкале –  $33,4 \pm 16,2$ , в контрольной группе  $12 \pm 8,4$  и  $23 \pm 13,7$  соответственно ( $p < 0,001$ ). При глазной форме миастении усталость выявлена у 45,5 % пациентов, что сопоставимо с распространенностью усталости в группе контроля ( $p = 0,76$ ).

Недостаточное количество сна у пациентов с МГ способствовало повышению уровня физической усталости, что проявлялось в более высоких оценках по шкале FIS (физическая подшкала). Чрезмерная дневная сонливость выявлена у 15,1 % пациентов ( $ESS \geq 11$ ). Среднее значение по шкале ESS составило  $6,8 \pm 3,7$ .

Депрессивные расстройства по шкале BDI установлены у 64,6 %. В частности, было показано, что депрессия была легкой (10–18 баллов) у 30 пациентов (44,1 %), умеренной (19–29 баллов) – у 12 (17,6 %) и тяжелой степени ( $\geq 30$  баллов) – у 2 (2,9 %). Группы пациентов с депрессией и без таковой не отличались по возрасту, полу, тяжести и продолжительности заболевания.

Показатели по шкалам усталости были выше у пациентов с депрессией. Так, средний балл  $FSS \geq 4,0$  был выявлен у 84,1 % с депрессией и у 45,8 % без депрессии ( $p = 0,002$ ).

По всем подшкалам FIS также были выявлены значимые различия. Данные психосоциальной подшкалы FIS у пациентов с депрессией составили  $40 \pm 14,3$  против  $22 \pm 13,9$  балла у пациентов без депрессии ( $p < 0,001$ ), что, по-видимому, демонстрирует самое выраженное различие между этими 2 группами пациентов. Множественный регрессионный анализ подтвердил данные психосоциальной шкалы FIS как независимый предиктор более высокого показателя депрессии (BDI) ( $\beta = 0,626$ ,  $t$ -значение = 6,820,  $p < 0,001$ ).

Результаты по шкале FSS показали более сильную корреляцию с данными соматической подшкалы BDI ( $r = 0,588$ ,  $p < 0,001$ ), чем с показателями когнитивно-аффективной подшкалы BDI ( $r = 0,293$ ,  $p = 0,02$ ). И наоборот, ESS коррелирует только с данными когнитивно-аффективной подшкалы ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,03$ ), но не с показателями соматической подшкалы BDI ( $r = 0,17$ ,  $p = 0,16$ ).

Чрезмерная дневная сонливость оказалась более выраженной у пациентов с МГ и депрессией (22,7 % против 4,2 %,  $p = 0,04$ ).

Пациенты с МГ, перенесшие тимэктомию, имели более низкую распространенность депрессии, чем те, кто получал консервативную терапию (15,9 % против

45,8 %,  $p = 0,01$ ). Однако в исследуемой выборке пациенты с МГ, перенесшие тимэктомию, были моложе в дебюте заболевания ( $30 \pm 12,8$  года против  $40,8 \pm 17,3$  года,  $p = 0,02$ ) и с большей продолжительностью заболевания, чем пациенты, получающие только консервативное лечение ( $10,5 \pm 7,4$  года против  $6,4 \pm 7,4$  года,  $p = 0,05$ ). В этом контексте независимая связь между тимэктомией и более низкими показателями BDI заслуживает особого внимания, поскольку это предполагает возможную роль воспалительных процессов в патогенезе депрессивных симптомов при МГ.

При оценке уровня тревожных расстройств у пациентов с МГ по шкале STAI среднее значение по подшкале ситуационной тревожности составило  $40,4 \pm 10,2$  балла, а по показателю личностной тревожности –  $48,4 \pm 8,7$  балла, что соответствует умеренному и высокому уровню тревожности соответственно. Частота умеренного уровня личностной тревожности (31–44 балла) составила 34,2 % ( $n = 25$ ), ситуативной – 60,3 % ( $n = 44$ ). Высокий уровень личностной тревожности ( $\geq 45$  баллов) был выявлен у 64,4 % ( $n = 47$ ), ситуативной тревожности – у 27,4 % ( $n = 20$ ).

Для проверки гипотезы о влиянии аутоиммунной коморбидности на уровень сонливости, депрессии и утомляемости была выделена группа пациентов с сопутствующей аутоиммунной патологией – 13 пациентов с МГ и аутоиммунным тиреодитом, 1 из них имел ревматоидный артрит как 3-е аутоиммунное заболевание.

Как показали наши исследования, в группе пациентов с МГ и сопутствующими аутоиммунными заболеваниями по уровню усталости, сонливости и тревожно-депрессивных расстройств не было выявлено статистически значимых различий по сравнению с показателями основной группы.

### Обсуждение

Согласно сведениям ряда исследователей, уровень усталости у пациентов с МГ варьирует от 44 до 89 % [3, 17, 18], однако точное сравнение данных затруднено, поскольку характеристики пациентов и применяемые шкалы утомляемости различались в разных работах. Уровень усталости по шкале FSS (69,9 %) в исследуемой выборке близок к показателям усталости при рассеянном склерозе (53–92 %), однако выше, чем данные об усталости при болезни Паркинсона (59 %), ишемическом инсульте (49 %), глиобластоме (48 %) или черепно-мозговой травме (17 %) [4, 13]. В отечественной популяции больных с МГ в исследовании А.И. Смоллина уровень астении был оценен с помощью субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), и в группе пациентов с проведенной тимэктомией средний балл составил 10,2 (8,1; 11,8), тогда как в группе пациентов, получающих консервативное лечение, он достигал 14,6 (13,1; 16,5) [19].

Показатели FSS и FIS (физическая подшкала) у пациентов с МГ увеличивались в зависимости от степени

Клиническая характеристика пациентов с миастенией гравис и группы контроля  
Clinical characteristics of myasthenia gravis patients and control group

Параметр Parameter	Пациенты с МГ (n = 73) MG patients (n = 73)	Группа контроля (n = 230) Control group (n = 230)	p
Возраст Age	45,2 ± 15	44,8 ± 17,4	0,87
Женский пол Female sex	45 (61,6)*	149 (64,8)*	0,68
Индекс массы тела, среднее значение Body mass index, mean score	27,7 ± 7,1	25,8 ± 4,6	0,03
Возраст начала заболевания, лет Age at the disease onset, years	37,2 ± 16,6	—	—
Длительность заболевания, лет Disease duration, years	8 ± 8,7	—	—
Тяжесть МГ по MGFA MG severity according to MGFA			
I	11 (15,1 %)		
IIa	21 (28,8 %)		
IIb	10 (13,7 %)	—	—
IIIa	23 (31,5 %)		
IIIb	7 (9,6 %)		
IVa	1 (1,4 %)		
V	0		
Шкала тяжести усталости (FSS), средний балл Fatigue Severity Scale (FSS), mean score	4,7 ± 1,8	3,6 ± 1,5	<0,001
Число пациентов с клинически значимой усталостью (FSS ≥4,0) Number of patients with clinically significant fatigue (FSS ≥4.0)	51 (69,9)**	93 (40,4)**	<0,001
Шкала усталости (FIS), средний балл Fatigue Impact Scale (FIS), mean score			
когнитивная подшкала cognitive subscale	12,4 ± 8,3	10,6 ± 7,4	0,09
физическая подшкала physical subscale	22,5 ± 9,3	12 ± 8,4	<0,001
психосоциальная подшкала psychosocial subscale	33,4 ± 16,2	23 ± 13,7	<0,001
Пациенты с дефицитом сна (≥2 ч) Patients with the sleep debt (≥2 h)	22 (30,1 %)	82 (35,7 %)	0,48
Шкала сонливости Эпворта (ESS), средний балл Epworth Sleepiness Scale (ESS), mean score	6,8 ± 3,7	6,7 ± 4,1	0,84
Шкала депрессии Бека (BDI) Beck depression inventory (BDI)	n = 68	Опрос не проводился No survey was conducted	—
Средний балл по шкале депрессии Бека (BDI) Beck Depression Inventory Scale mean (BDI)	12 ± 7,9	—	—
Пациенты с легкой депрессией (BDI 10–18 баллов) Patients with the mild depression (BDI 10–18 score)	30 (41 %)	—	—
Пациенты с умеренно тяжелой депрессией (BDI ≥19 баллов) Patients with the moderate-severe depression (BDI ≥19 score)	14 (20,5 %)	—	—

\*В скобках указан процент женщин в выборке пациентов с миастенией гравис и контрольной группе соответственно.  
\*The percentage of women in the sample of patients with myasthenia gravis and the control group respectively.

\*\*В скобках указан процент пациентов с клинически значимой усталостью от числа пациентов с миастенией гравис и контрольной группе соответственно.

\*\*The percentage of patients with clinically significant fatigue from the number of patients with myasthenia gravis and the control group respectively.

**Примечание.** МГ – миастения гравис; MGFA – Американский фонд миастении.

**Note.** MG – myasthenia gravis; MGFA – Myasthenia Gravis Foundation of America.

тяжести заболевания по классификации MGFA. Множественный регрессионный анализ подтвердил более высокую степень тяжести MGFA как независимую величину, связанную с более высокими показателями по шкалам FSS и FIS (физическая подшкала).

Таким образом, в нашем исследовании выявлено, что пациенты с МГ имеют в основном физическую усталость. Это ставит под сомнение результаты предыдущих исследований, в которых сообщается о высокой распространенности когнитивной усталости у пациентов с МГ, что привело к предположениям об участии центральной нервной системы в патогенезе МГ [17, 20]. В отличие от усталости при клинически изолированном синдроме и рассеянном склерозе, которая часто бывает тяжелой на ранних стадиях заболевания, усталость при МГ, по-видимому, зависит от степени выраженности мышечной слабости. В соответствии с недавним предложением о единой таксономии усталости можно было бы утверждать, что развитие физической усталости при МГ, скорее всего, зависит от первичной нервно-мышечной усталости, оцененной по шкалам физической усталости (FSS, FIS, физическая подшкала) в зависимости от тяжести МГ (класс по MGFA), в то время как когнитивная и психосоциальная усталость чаще представляет вторичную, или сопутствующую, усталость [3, 4].

Усталость и депрессия являются частыми сопутствующими синдромами при многих неврологических расстройствах, включая МГ [5, 18]. Полученные нами данные об умеренно тяжелой депрессии у пациентов с МГ (20,5 %) сравнимы с результатами в других работах при оценке по шкале BDI (от 13,6 до 33 %) [19, 21, 22].

В нашем исследовании было установлено, что наличие у пациентов с МГ депрессии статистически значимо приводит к увеличению показателей усталости и дневной сонливости. Также было выявлено, что увеличение степени тяжести МГ по классификации MGFA не приводит к росту числа пациентов с депрессией.

Однако установить, выступает ли усталость проявлением депрессии или симптомом МГ, который способствует развитию депрессии, представляется трудной задачей. Возможно, депрессивные симптомы и усталость имеют общую этиологическую основу, нельзя исключить также их возникновение независимо друг от друга.

Распространенность вторичных аутоиммунных заболеваний при МГ варьирует от 13 до 26 % [23, 24], включая аутоиммунные заболевания щитовидной железы, такие как болезнь Грейвса и Хашимото, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет 1-го типа, которые являются наиболее частыми среди 23 зарегистрированных аутоиммунных сопутствующих заболеваний при МГ [24].

Главной причиной возникновения усталости, сонливости и расстройств настроения при аутоиммунных заболеваниях, по мнению иммунологов, является

нарушение регуляции деятельности иммунной системы с преобладанием провоспалительных реакций, избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, которые инициируют и поддерживают аутоиммунный воспалительный ответ. Цитокины высвобождаются активированными иммунными клетками, взаимодействуют с различными структурами головного мозга, приводя к нарушению продукции нейромедиаторов, таким образом влияя на процессы сна—бодрствования и психоэмоциональное состояние [25].

При сравнении пациентов с МГ, имеющих аутоиммунные сопутствующие заболевания и без таковых, мы не обнаружили различий в показателях по шкалам FSS, FIS, ESS, BDI и STAI. Однако стоит иметь в виду, что пациенты с МГ, имеющие аутоиммунные сопутствующие заболевания, чаще получали терапию ГКС, чем пациенты без аутоиммунных сопутствующих заболеваний (76,9 % против 44,6 %,  $p = 0,035$ ). При этом лечение ГКС не оказывало негативного влияния на утомляемость, не вызывало сонливости и депрессию у пациентов с МГ в исследуемой выборке.

Данные результаты могут указывать на связь между лечением ГКС и отсутствием сонливости и депрессии. Более высокая частота лечения ГКС у пациентов с МГ, имеющих аутоиммунную сопутствующую патологию, может быть главной причиной отсутствия различий в показателях сонливости, усталости, депрессии по сравнению с таковыми у пациентов без аутоиммунной патологии.

Таким образом, при диагностике сонливости, усталости, депрессии у больных с МГ для более точной оценки вклада этого симптомокомплекса в клиническую картину заболевания, а также при проведении дифференциальной диагностики МГ с другими неврологическими заболеваниями необходимо учитывать следующее:

- 1) для пациентов с МГ, имеющих более выраженную тяжесть заболевания, более характерна физическая, но не когнитивная усталость;
- 2) недостаток сна усиливает проявления физической усталости у пациентов с МГ;
- 3) наличие депрессии у пациентов с МГ приводит к повышению всех показателей усталости;
- 4) симптомы депрессии соматического характера у пациентов с МГ усиливают проявления усталости, когнитивно-аффективные проявления депрессии способствуют развитию у них дневной сонливости;
- 5) пациенты с МГ, перенесшие тимэктомию, менее подвержены депрессивным расстройствам по сравнению с пациентами, получающими только консервативную терапию;
- 6) сопутствующая аутоиммунная патология у пациентов с МГ не приводит к увеличению показателей сонливости, депрессии, усталости и тревожности, что, вероятно, может быть связано с большей частотой приема ГКС в данной группе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 256 с. [Sanadze A.G. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 256 p. (In Russ.)].
2. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миастении. Президиум Всероссийского общества неврологов. Москва, 2013. 29 с. [Gusev E.I., Gekht A.B. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Presidium of the All-Russian society of neurologists. Moscow, 2013. 29 p. (In Russ.)].
3. Kluger B.M., Krupp L.B., Enoka R.M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 2013;80(4):409–16. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f07be. PMID: 23339207.
4. Penner I.K., Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol* 2017;13(11):662–75. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.117. PMID: 29027539.
5. Tran C., Bril V., Katzberg H.D., Barnett C. Fatigue is a relevant outcome in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2018;58(2):197–203. DOI: 10.1002/mus.26069. PMID: 29342314.
6. Shinkai K., Ohmori O., Ueda N. et al. A case of myasthenia gravis preceded by major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:116–7. DOI: 10.1176/jnp.13.1.116. PMID: 11207344.
7. Rüegg S.J., Dirnhofer S., Buitrago-Tellez C.H. et al. Life-threatening myasthenia gravis masked by a psychiatric disorder. *Swiss Arch Neurol Psychiatr* 2007;158:150–4. DOI:10.4414/sanp.2007.01850. PMID: 78365098.
8. Martínez-Lapiscina E.H., Erro M.E., Ayuso T., Jericó I. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve* 2012;46(2):174–80. DOI: 10.1002/mus.23296. PMID: 22806365.
9. Oliveira E.F., Nacif S.R., Urbano J.J. et al. Sleep, lung function, and quality of life in patients with myasthenia gravis: a cross-sectional study. *Neuromuscul Disord* 2017;27:120–7. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.11.015. PMID: 28062220.
10. Quera-Salva M.A., Guilleminault C., Chevret S. et al. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1992;31:86–92. DOI: 10.1002/ana.410310116. PMID: 1543353.
11. Gavrilov Y.V., Alekseeva T.M., Kreis O.A. et al. Depression in myasthenia gravis: a heterogeneous and intriguing entity. *J Neurol* 2020;267(6):1802–11. DOI: 10.1007/s00415-020-09767-7. PMID: 32140868.
12. Krupp L.B., LaRocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121–3. DOI: 10.1001/archneur.1989.00520460115022. PMID: 2803071.
13. Valko P.O., Bassetti C.L., Bloch K.E. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep* 2008;31:1601–7. DOI: 10.1093/sleep/31.11.1601. PMID: 19014080.
14. Fisk J.D., Ritvo P.G., Ross L. et al. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994;18(1):79–83. DOI: 10.1093/clinids/18.supplement\_1.s79. PMID: 8148458.
15. Alekseeva T.M., Gavrilov Y.V., Kreis O.A. et al. Fatigue in patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2018;265(10):2312–21. DOI: 10.1007/s00415-018-8995-4. PMID: 30099585.
16. Alekseeva T.M., Kreis O.A., Gavrilov Y.V. et al. Impact of autoimmune comorbidity on fatigue, sleepiness and mood in myasthenia gravis. *J Neurol* 2019;266(8):2027–34. DOI: 10.1007/s00415-019-09374-1. PMID: 31115673.
17. Elsaïs A., Wyller V.B., Loge J.H., Kerty E. Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness? *BMC Neurol* 2013;13:132. DOI: 10.1186/1471-2377-13-132. PMID: 24088269.
18. Hoffmann S., Ramm J., Grittner U. et al. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav* 2016;6(10):e00538. DOI: 10.1002/brb3.538. PMID: 27781147.
19. Смолина А.И. Миастения: варианты клинического течения, дифференцированное лечение и качество жизни пациентов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2015. 23 с. [Smolin A.I. Myasthenia gravis: variants of the clinical course, differentiated treatment and quality of life of patients: Abstract. dis. ... cand. med. sciences. Irkutsk, 2015. 23 p. (In Russ.)].
20. Jordan B., Schweden T.L.K., Mehl T. et al. Cognitive fatigue in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017;56:449–57. DOI: 10.1002/mus.25540. PMID: 28033668.
21. Fisher J., Parkinson K., Kothari M.J. Self-reported depressive symptoms in myasthenia gravis. *J Clin Neuromusc Dis* 2003;4:105–8. DOI: 10.1097/00131402-200303000-00001. PMID: 19078699.
22. Suzuki Y., Utsugisawa K., Suzuki S. et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2011;1:e000313. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000313. PMID: 22184587.
23. Christensen P. B., Jensen T. S., Tsiropoulos I. et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study. *Acta Neurol Scand* 1995;91:192–5. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1995.tb00432.x. PMID: 7793234.
24. Mao Z.F., Yang L.X., Mo X.A. et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. *Int J Neurosci* 2011;121(3):121–9. DOI: 10.3109/00207454.2010.539307. PMID: 21142828.
25. Pryce C.R., Fontana A. Depression in Autoimmune Diseases. *Curr Top Behav Neurosci* 2017;31:139–54. DOI: 10.1007/7854\_2016\_7. PMID: 27221625.



**Шкала градации степени тяжести усталости (FSS)**
**Fatigue Severity Scale (FSS)**

В течение последней недели я чувствовал(а) себя следующим образом:

During the past week, I have found that:

абсолютно не согласен                      полностью согласен  
 strongly disagree                      strongly agree



1    2    3    4    5    6    7

**Я менее увлечен каким-либо делом, если я чувствую себя уставшим.**  
 My motivation is lower when I am fatigued.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

**Физическая нагрузка утомляет меня.**  
 Exercise brings on my fatigue.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

**Я быстро устаю.**  
 I am easily fatigued.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

**Усталость мешает моей физической работоспособности.**  
 Fatigue interferes with my physical functioning.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

**Усталость доставляет мне много проблем.**  
 Fatigue causes frequent problems for me.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

**Усталость препятствует выполнению мною длительной физической активности.**  
 My fatigue prevents sustained physical functioning.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

**Усталость мешает мне справляться с некоторыми обязанностями.**  
 Fatigue interferes with carrying out certain duties and responsibilities.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

**Усталость является одной из моих 3 основных жалоб.**  
 Fatigue is among my 3 most disabling symptoms.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

**Усталость отрицательно сказывается на выполнении моих обязанностей на работе, в семье или общественной жизни.**  
 Fatigue interferes with my work, family, or social life.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Шкала влияния усталости (FIS)  
Fatigue Impact Scale (FIS)

С помощью нижеприведенных вопросов мы хотели бы выяснить, насколько сильно усталость влияет на Вас в течение последнего месяца, включая сегодняшний день. Прочитайте внимательно каждое утверждение и отметьте крестиком только 1 ответ.

Using the questions below, we would like to find out how much fatigue has affected you over the past month, including today. Read each statement carefully and mark only 1 answer with a cross.

№	Симптомы Symptoms	Никогда Never	Редко Rarely	Иногда Sometimes	Часто Often	Всегда Always
1	У меня снижена умственная работоспособность. I feel less alert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	У меня ощущение, что я стал/а более изолирован/а от социальных контактов. I feel that I am more isolated from social contact.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Я вынужден/а уменьшить нагрузку на работе/другие обязанности. I have to reduce my workload or responsibilities.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Я стал/а более капризным/ой. I am more moody.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Мне сложно сосредоточиться в течение длительного времени. I have difficulty paying attention for a long period.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	У меня чувство, что я не могу ясно мыслить. I feel like I cannot think clearly.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Я работаю менее эффективно (как в своей квартире, так и за ее пределами). I work less effectively (this applies to work inside or outside the home).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Приходится больше полагаться на других. I have to rely more on others to help me or do things for me.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Мне сложно строить планы на будущее, так как усталость может помешать это осуществить. I have difficulty planning activities ahead of time.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Мои движения стали более неуклюжими и несогласованными. I am more clumsy and uncoordinated.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Я стал/а забывчивым/ой. I find that I am more forgetful.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Я стал/а более раздражительным/ой и быстро выхожу из себя. I am more irritable and more easily angered.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Я вынужден/а более осторожно распределять физическую нагрузку. I have to be careful about pacing my physical activities.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Я стал/а неохотно участвовать в деятельности, требующей физической нагрузки. I am less motivated to do anything that requires physical effort.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Я стал/а неохотно принимать участие в общественной деятельности. I am less motivated to engage in social activities.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Требуются невероятные усилия, чтобы выйти из дома. My ability to travel outside my home is limited.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Мне стало трудно выдержать физическую нагрузку в течение длительного времени. I have trouble maintaining physical effort for long periods.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18	Мне трудно принимать решения. I find it difficult to make decisions.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	У меня мало социальных контактов за пределами собственного дома. I have few social contacts outside of my own home.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Повседневные дела меня утомляют. Normal day-to-day events are stressful for me.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Я стал/а неохотно делать то, что требует обдумывания. I am less motivated to do anything that requires thinking.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Я избегаю обременительных ситуаций. I avoid situations that are stressful for me.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	У меня мышечная слабость. My muscles feel weaker than they should.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Мое физическое самочувствие ухудшилось. My physical discomfort is increased.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Мне трудно обходиться с чем-то новым. I have difficulty dealing with anything new.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Мне стало трудно завершать дела, требующие обдумывания. I am less able to finish tasks that require thinking.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Я чувствую себя не в состоянии удовлетворять запросам окружающих. I feel unable to meet the demands that people place on me.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Мне стало труднее обеспечить финансовую поддержку для себя и своей семьи. I am less able to provide financial support for myself and my family.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	У меня снизилась сексуальная активность. I engage in less sexual activity.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Мне трудно сосредоточиться при выполнении какой-либо работы. I find it difficult to organize my thoughts when I am doing things at home or at work.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	Я стал/а хуже выполнять работу, требующую физической нагрузки. I am less able to complete tasks that require physical effort.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32	Меня беспокоит, как другие оценивают мой внешний вид. I worry about how I look to other people.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33	Мне стало труднее справляться с эмоциональной сферой жизни. I am less able to deal with emotional issues.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34	У меня ощущение, что я медленно думаю. I feel slowed down in my thinking.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35	Мне трудно сосредоточиться. I find it hard to concentrate.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36	Мне сложно полноценно участвовать в семейных мероприятиях. I have difficulty participating fully in family activities.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37	Я вынужден/а ограничить свою физическую активность. I have to limit my physical activities.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38	Мне требуются более частые или длительные периоды покоя/отдыха. I require more frequent or longer periods of rest.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39	Я не в состоянии обеспечить свою семью эмоциональной поддержкой, как хотелось бы. I am not able to provide as much emotional support to my family as I should.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40	Незначительные трудности кажутся серьезными проблемами. Minor difficulties seem like major difficulties.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Оценка результатов:** всегда = 4, часто = 3, иногда = 2, редко = 1, никогда = 0.

*Evaluation of results:* always = 4, often = 3, sometimes = 2, rarely = 1, never = 0.

**Когнитивная подшкала:** вопросы 1, 5, 6, 11, 18, 21, 26, 30, 34, 35 (0–40 баллов).

*Cognitive subscale:* questions 1, 5, 6, 11, 18, 21, 26, 30, 34, 35 (0–40 scores).

**Подшкала физического состояния:** вопросы 10, 13, 14, 17, 23, 24, 31, 32, 37, 38 (0–40 баллов).

*Physical subscale:* 10, 13, 14, 17, 23, 24, 31, 32, 37, 38 (0–40 scores).

**Психосоциальная подшкала:** вопросы 2, 3, 4, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 20, 22, 25, 27, 28, 29, 33, 36, 39, 40 (0–80 баллов).

*Psychosocial subscale:* questions 2, 3, 4, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 20, 22, 25, 27, 28, 29, 33, 36, 39, 40 (0–80 scores).

**Общий балл:** все вопросы (0–160 баллов).

*Total score:* (0–160 scores).

#### Вклад авторов

О.А. Крейс: обзор публикаций по теме исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных результатов, написание текста рукописи;

Т.М. Алексеева: разработка дизайна исследования, анализ полученных результатов, редактирование текста статьи;

Ю.В. Гаврилов, Ф.О. Валко: разработка дизайна исследования, анализ полученных результатов, написание текста рукописи;

Ю.Валко: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

#### Authors' contributions

O.A. Kreis: literature review, data collection, analysis of the results, writing the manuscript;

T.M. Alekseeva: working on study design, analysis of the results, editing of manuscript;

Y.V. Gavrilov, P.O. Valko: working on study design, analysis of the results, writing the manuscript;

Y. Valko: literature review, working on study design, analysis of the results.

#### ORCID авторов/ORCID authors'

О.А. Крейс/O.A. Kreis: <https://orcid.org/0000-0003-2183-5261>

Т.М. Алексеева/T.M. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

Ю.В. Гаврилов/Y.V. Gavrilov: <https://orcid.org/0000-0003-1409-7686>

Ф.О. Валко/P.O. Valko: <https://orcid.org/0000-0002-8435-1697>

Ю. Валко/Y. Valko: <https://orcid.org/0000-0002-6147-1960>

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

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

*Financing.* The article was written without sponsorship.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

*Informed consent.* All patients signed an informed consent to participate in the study.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета (протокол № 44 от 2012 г.) и локальным этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (протокол № 12 от 2014 г.).

*Compliance with patient rights and principles of bioethics.* The study protocol was approved by the local ethic committee of the Saint Petersburg State University (protocol 44 dates 2012) and the local ethic committee of the North-Western State Medical University (protocol 12 dates 2014).

## Клинико-генетические характеристики синдрома Бош–Бунстра–Шаафа, обусловленного вновь выявленными мутациями в гене *NR2F1*

Е.Л. Дадали, А.О. Боровиков, О.А. Шагина, О.Л. Миронович

ФГБУ «Медико-генетический центр им. академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Елена Леонидовна Дадали genclinic@yandex.ru

Синдром Бош–Бунстра–Шаафа – аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями в гене *NR2F1*. Клинические проявления характеризуются сочетанием атрофии и/или гипоплазии зрительных нервов, задержкой моторного развития, интеллектуальным дефицитом, судорогами, гипотонией и гипоплазией мозолистого тела. В статье представлено описание клинико-генетических характеристик 2 больных с синдромом Бош–Бунстра–Шаафа с вновь выявленными миссенс-мутациями с.329T>C (р. Phe110Ser) и с.413G>A (р. Cys138Tyr) в гене *NR2F1*. Показано существование полиморфизма клинических проявлений синдрома и обоснована необходимость использования секвенирования экзона в диагностике нейроофтальмологических заболеваний.

**Ключевые слова:** синдром Бош–Бунстра–Шаафа, секвенирование экзона, *NR2F1*

**Для цитирования:** Дадали Е.Л., Боровиков А.О., Шагина О.А., Миронович О.Л. Клинико-генетические характеристики двух больных с синдромом Бош–Бунстра–Шаафа, обусловленным вновь выявленными мутациями в гене *NR2F1*. Нервно-мышечные болезни 2020;10(4):38–42.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-4-38-42



### Clinical and genetic characteristics of the Bosch–Boonstra–Schaaf syndrome due to novel mutations in the *NR2F1* gene

E.L. Dadali, A.O. Borovikov, O.A. Shchagina, O.L. Mironovich

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

Bosch–Boonstra–Schaaf optic atrophy is autosomal dominant disorder caused by mutations in the *NR2F1* gene. Its common features include optic atrophy and/or hypoplasia, developmental delay, intellectual disability, attention deficit disorder, autism spectrum disorder, seizures, hearing defects, spasticity, hypotonia, and thinning of the corpus callosum. We report of the clinical and genetic characteristics of two patients with Bosch–Boonstra–Schaaf syndrome with newly detected of the missense mutations с.329T>C (р. Phe110Ser) and с.413G>A (р. Cys138Tyr) in the gene *NR2F1*. The existence of a polymorphism of the clinical manifestations of the syndrome has been shown, and the necessity of using exome sequencing in the diagnosis of neuro-ophthalmic diseases has been substantiated.

**Key words:** Bosch–Boonstra–Schaaf syndrome, whole-exome sequencing, *NR2F1*

**For citation:** Dadali E.L., Borovikov A.O., Shchagina O.A., Mironovich O.L. Clinical and genetic characteristics of the Bosch–Boonstra–Schaaf syndrome due to novel mutations in the *NR2F1* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(4):38–42. (In Russ.)

#### Введение

Синдром Бош–Бунстра–Шаафа (СББШ) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, возникающее в результате гетерозиготных мутаций в гене *NR2F1*, локализованном на хромосоме 5q15. Клинические проявления характеризуются сочетанием атрофии/гипоплазии зрительных нервов, задержки психоречевого развития и различной очаговой неврологической симптоматики. Впервые наличие мутации в гене *NR2F1* обнаружили К.К. Brown и соавт. в 2009 г. у ребенка с нейросенсорной глухотой, страбизмом, задержкой

психомоторного развития и дизморфическими чертами [1]. При изучении кариотипа у обследованного ребенка выявлено наличие инверсии в области длинного плеча хромосомы 5. В результате проведения FISH-анализа показано существование микроделеции в точке разрыва размером 400–500 тыс. пар нуклеотидов, в зону которой попадали 8 генов. Одним из генов, этиологическая роль которых оказалась наиболее вероятной в связи с анализом функций его белкового продукта, был ген *NR2F1*. В 2014 г. D.G. Bosch и соавт. впервые описали 3 случая сочетания гипоплазии

и атрофии зрительных нервов и интеллектуального дефицита с наличием миссенс-мутаций в гене *NR2F1*, подтвердив тем самым этиологическую роль гена в развитии заболевания [2]. Показано, что белковый продукт гена являлся транскрипционным фактором семейства орфанных рецепторов стероидных/тиреоидных гормонов, играющих важную роль в нейрогенезе и дифференцировке клеток нервного гребня в эмбриогенезе [3]. Функционирование этого белка обеспечивает баланс кортикального паттерна между моторными и сенсорными областями мозга.

К настоящему времени описаны 36 мутаций в гене, 24 из которых — однонуклеотидные замены (миссенс/нонсенс-мутации), 11 — делеции различных размеров и 1 — комбинированная хромосомная перестройка с включением локуса гена [1, 4–8]. Обнаружен полиморфизм клинических признаков у больных с различными типами мутаций, нарушающими аминокислотную последовательность отдельных доменов белка, что, по мнению большинства авторов, обуславливает необходимость продолжения исследований, направленных на выявление клинико-генетических корреляций при СББШ [2, 9, 10]. Результаты таких исследований позволят оптимизировать диагностику заболевания и прогнозировать тяжесть клинических проявлений у больных с различной локализацией и типами мутаций в гене.

**Цель** настоящего исследования — впервые описать клинические характеристики СББШ, обусловленного вновь выявленными мутациями в гене *NR2F1*, на примере 2 российских больных.

#### Материалы и методы исследования

Диагностика заболевания проводилась на основании генеалогического анализа, клинического осмотра, результатов проведения электроэнцефалографии (ЭЭГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, электроретинографии и вызванных зрительных потенциалов. ЭЭГ-видеомониторинг проводился с функциональными пробами с использованием международной системы наложения электродов «10–20» и дополнительных электродов для записи электрокардиографии.

Идентификация генетического варианта осуществлялась на основании использования секвенирование экзома нового поколения методом NGS. Для подтверждения патогенности выявленных нуклеотидных замен использовано автоматическое прямое секвенирование по Сенгеру.

Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе Illumina NextSeq 500 методом парно-кон-

цевого чтения ( $2 \times 75$  пар оснований). Среднее покрытие полного экзома пациента составило  $\times 98,5$ ; количество таргетных областей с покрытием  $\geq 10 \times 93,16$  %, равномерность покрытия (uniformity Pct  $>0.2 \times \text{mean}$ )  $\times 83,4$  %.

Для картирования полученных последовательностей на референсный геном GRCh37 (hg19) использовали программное обеспечение BWA. Для дальнейшего анализа выявленных вариантов применяли алгоритмы GATK. Аннотация вариантов проведена с использованием программного обеспечения Illumina BaseSpace® Variant Interpreter. Патогенность вновь выявленных мутаций определяли с использованием программ прогнозирования Polyphen2, MutationTaster, Provean и SIFT. Выявленные у пациентов варианты были верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сенгеру с использованием ДНК пробандов и родителей.

Родители пациентов подписали информированное согласие на проведение исследования и публикацию анонимных данных.

#### Клинико-генетические характеристики пациентов

**Пациент А.**, 2,5 лет, единственный ребенок в семье. Родился от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания, аппендэктомией на сроке 8 нед. Роды на сроке 40 нед, затяжные. Родился с массой тела 3,4 кг, ростом 52 см. Закричал после реанимационных мероприятий. Оценка по Апгар 7/7 баллов. В роддоме отмечены мышечная гипотония, синдром угнетения центральной нервной системы, грудь взял только на 3-и сутки. В возрасте 3 мес родители впервые заметили, что ребенок не следит за игрушками, не фиксирует взгляд и не держит голову. При офтальмологическом осмотре диагностирована частичная атрофия дисков зрительных нервов (ДЗН) с сужением их дорзальных отделов. При неврологическом осмотре в возрасте 6 мес отмечена задержка темпов моторного и предречевого развития. Ребенок не держал голову, не садился, не переворачивался, был безразличен к окружающему, не гулил. В 7 мес без видимой причины впервые возникли инфантильные спазмы. При проведении ночного видео-ЭЭГ мониторинга обнаружены замедление основной активности, региональная эпилептиформная активность в височно-теменных отведениях обоих полушарий в виде комплексов пик–волна. Эпилептические приступы во время проведения исследования не зарегистрированы, однако, учитывая данные ЭЭГ, назначена терапия конвулексом, в результате которой интенсивность судорог удалось снизить, а через 6 мес полностью купировать. При МРТ выявлены признаки незрелости мозга, регистрировался инфантильный релаксационный паттерн от белого вещества мозга.

При осмотре в возрасте 2,5 лет физическое развитие соответствовало возрастным нормам. Отмечено отставание в психоречевом и моторном развитии и нерезко выраженные дизморфические черты лица: короткий

вздернутый нос, оттопыренные низкорасположенные ушные раковины, долихоцефальная форма черепа. Ребенок самостоятельно садился, однако ходил неуверенно, только с поддержкой. Отмечалась диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы с рук и ног усилены, без четкой разницы сторон и патологических стопных знаков. Отмечался среднеразмашистый нистагм, взгляд не фиксировал, однако зрачки реагировали на свет. Экспрессивная речь отсутствовала. Инструкции не выполнял. Навыки опрятности и самообслуживания сформированы не были. Судороги не повторялись с 1 года 3 мес, и на момент осмотра ребенок не принимал противосудорожные препараты. При проведении аудиологического обследования признаков кондуктивной и нейросенсорной тугоухости не выявлено. При офтальмологическом обследовании обнаружена гипоплазия ДЗН, ступеванность границ. Патологии макулярной области и периферии глазного дна не выявлено. При исследовании зрительных вызванных потенциалов диагностировано грубое нарушение функции волокон зрительного нерва. Амплитуда ответов составила 10 % от нормы, скорость проведения импульса была значительно замедлена, функция фоторецепторного слоя макулярной области снижена. Полученные результаты свидетельствовали о выраженной гипоплазии зрительного нерва.

Для уточнения диагноза проведено полное секвенирование экзона. Выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация с.329T>C (р.Phe110Ser) в экзоне 1 гена NR2F1 NM\_0055654.5 Мутация не была зарегистрирована в контрольных выборках 1000 геномов ESP6500 и ExAC. Программы прогноза патогенности оценивали данную мутацию как вероятно патогенную. При проведении автоматического секвенирования по Сенгеру гена NR2F1 наличие мутации у ребенка подтверждено, у родителей мутация не обнаружена, что свидетельствовало о ее происхождении *de novo*.

**Пациент Б.,** 10 мес, единственный ребенок в семье. Родился в браке супругов, не состоявших в кровном родстве, от 3-й беременности (первые 2 закончились самопроизвольным прерыванием в I триместре). Беременность протекала на фоне фосфолипидного синдрома. Роды в срок, путем планового кесарева сечения, при рождении масса тела 4 кг, рост 54 см. Оценка по Ангар 7/8 баллов. Со слов родителей, при осмотре ребенка педиатром до 3 мес патологии не выявлено. В 3 мес после плановой прививки впервые возникли афебрильные инфантильные спазмы. Назначена терапия сабрилом. Однако судороги полностью купировать не удалось. При осмотре в возрасте 10 мес — физическое развитие согласно возрасту. Рост 76 см, масса тела 8,5 кг, окружность головы 46,5 см. Ребенок хорошо удерживал голову, переворачивался, сидел без поддержки. При неврологическом осмотре отмечены снижение сухожильных рефлексов с рук и ног, умеренная диффузная мышечная гипотония, оромандибулярные дискинезии. Ребенок не гулил, но реагировал на речь родителей улыбкой, при проведении аудиологического

скрининга патологий не выявлено. При проведении 4-часового видео-ЭЭГ-мониторинга основная активность в пределах возрастной нормы. В левой затылочно-теменной области зарегистрирована эпилептиформная активность амплитудой до 100 мкВ в виде единичных острых волн, а также редких спайков, комплексов острая—медленная волна. При проведении МРТ головного мозга выявлены возрастная структурная незрелость, асимметрия затылочных долей, истончение мозолистого тела.

При офтальмоскопии диагностирована гиперметропия средней степени с астигматизмом, побледнение и уменьшение размеров ДЗН, которые были окружены склеральным кольцом. По всей сетчатке отмечалось легкое перераспределение пигмента, макулярная область не дифференцировалась. При исследовании зрительных вызванных потенциалов выявлено значительное нарушение их конфигурации и резкое снижение амплитуды. Проведенные исследования позволили сделать заключение о наличии врожденной гипоплазии ДЗН.

В результате секвенирования полного экзона обнаружена ранее не описанная гетерозиготная мутация с.414 C>G (р.Cys138Trp) NM\_005654.5 в экзоне 1 гена NR2F1. Выявленный вариант не зарегистрирован в популяционной базе GnomAD. Программы прогноза патогенности (Mutation Taster, SIFT, PROVEAN, PolyPhen-2, UMD-predictor) оценивали данную мутацию как патогенную.

Наличие данной мутации у ребенка подтверждено секвенированием по Сенгеру. У родителей мутации не выявлено.

### Обсуждение

В последние годы увеличивается количество описаний моногенных нейроофтальмологических заболеваний, характеризующихся сочетанным поражением зрительного нерва и различных отделов центральной нервной системы. Гипоплазия или атрофия зрительного нерва — распространенные врожденные аномалии, которые могут возникать изолированно или являться частью спектра пороков различных структур головного мозга, прежде всего гипофиза и прозрачной перегородки [11, 12]. В большинстве случаев эти пороки возникают в результате воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Однако к настоящему времени описано более десятка наследственных заболеваний и синдромов с манифестацией в младенческом возрасте, в клинической картине которых наблюдается сочетание атрофии или гипоплазии зрительных нервов с нервно-мышечной патологией, спастической параплегией, судорогами, экстрапирамидными симптомами, спиноцеребеллярной атаксией и задержкой психомоторного развития [9, 13–15]. Атрофия зрительных нервов может предшествовать появлению неврологической симптоматики или формироваться спустя несколько месяцев или лет после возникновения симптомов поражения нервной системы.

Одним из редких наследственных синдромов, характеризующихся сочетанием гипоплазии/атрофии ДЗН, нарушения психоречевого развития и различной очаговой неврологической симптоматики, является СББШ с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленный мутациями в гене *NR2F1*. Особенности клинических проявлений в самой большой на сегодняшний день выборке из 20 пациентов с 17 различными мутациями в гене *NR2F1*, суммированы в работе С.А. Chen и соавт. (2017) [8]. Авторами показано, что, помимо основных симптомов СББШ – атрофии/гипоплазии зрительного нерва и интеллектуального дефицита, у 75 % больных обнаружена мышечная гипотония, у 40 % – полиморфные судороги, у 60 % – оромандибулярные дискинезии и у 53 % – истончение мозолистого тела. У части больных отмечались нерезко выраженные дизморфические черты строения лица, которые, впрочем, не были специфическими. Обнаруженная К.К. Brown и соавт. у первого описанного в литературе больного с делецией в области гена *NR2F1* сенсоневральная глухота диагностирована только у 20 % больных этой выборки, а врожденных пороков развития не было выявлено ни у одного больного [1]. По мнению авторов, эти симптомы обнаруживаются только у пациентов с крупными делециями в области хромосомы 5q15 и обусловлены гаплонедостаточностью нескольких генов этого региона.

Под нашим наблюдением находились 2 больных мальчика с СББШ, с ранее не описанными гетерозиготными миссенс-мутациями в гене *NR2F1*. При проведении секвенирования по Сенгеру с использованием ДНК родителей пробандов показано, что мутации возникли *de novo* в половой клетке одного из родителей. Мутации в тех же кодонах, приводящие к другим аминокислотным заменам, были выявлены ранее. Так, мутация с.328\_330del (p.Phe110Ser) в гетерозиготном состоянии в гене *NR2F1* была обнаружена С.А. Chen и соавт. у больного с атрофией зрительных нервов, гипотонией умственной отсталостью и истончением мозолистого тела при МРТ головного мозга и S.C. Dimassi и соавт., которые наблюдали больного с атрофией зрительного нерва, судорогами и умственной отсталостью [5, 8]. В отличие от нашего пациента с миссенс-заменой в том же кодоне с.329T>C (p.Phe110Ser), у описанных больных не отмечено дизморфических черт строения лица, которые выявлены у наблюдаемого нами ребенка с СББШ.

Клиническая картина у 15-летнего пациента с мутацией с.413G>A (p.Cys138Tyr), наблюдаемого С.А. Chen и соавт., характеризовалась сочетанием атрофии/ги-

поплазии зрительных нервов, умственной отсталости и фебрильных судорог [8]. В отличие от наблюдаемого нами пациента с нуклеотидной заменой в том же кодоне с.416C>G, приводящей к замене p.Cys138Tyr, у описанного авторами больного не отмечалось мышечной гипотонии и оромандибулярных дискинезий.

Выявленные нами мутации в гене *NR2F1*, как и большинство идентифицированных ранее мутаций, нарушают аминокислотные последовательности в ДНК-связывающем регионе белка. Показано, что эта область гена обладает наибольшей транскрипционной активностью по сравнению с лигандсвязывающим регионом, что обуславливает различия в тяжести клинических проявлений заболевания [8]. Так, при СББШ больные с мутациями, нарушающими аминокислотную последовательность лигандсвязывающего домена, имеют относительно умеренные клинические проявления по сравнению с таковыми у пациентов с мутациями в ДНК-связывающем домене. У таких больных может быть только нерезко выраженное снижение зрения при отсутствии признаков атрофии или гипоплазии зрительного нерва. Кроме того, в недавно опубликованной работе Е.К. Wojanek и соавт. [10] представлено описание больного мужчины с нонсенс-мутацией с.82C>T (p.Gln28\*) в области N-концевого участка гена *NR2F1*, клиническая картина которого характеризовалась избирательным нарушением невербальных функций при сохранности речи.

### Заключение

Синдром Бош–Бунстра–Шаафа относится к группе нейроофтальмологических заболеваний, клинические проявления которых характеризуются сочетанием патологии зрительного нерва, умственной отсталости и различной очаговой неврологической симптоматики. Особенности клинических проявлений 2 российских больных с вновь выявленными миссенс-мутациями и анализ данных литературы свидетельствуют о наличии фенотипического разнообразия и аллельной гетерогенности синдрома. В последние годы выявлено несколько десятков моногенных синдромов, нейродегенеративных заболеваний и наследственных болезней обмена веществ, характеризующихся сочетанием атрофии/гипоплазии ДЗН и симптомов поражения нервной системы. Значительные размеры генов, ответственных за их возникновение, и отсутствие в них мажорных мутаций позволяют сделать заключение о том, что основным методом молекулярно-генетической диагностики этих заболеваний является секвенирование экзона нового поколения.



**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Brown K.K., Alkuraya F.S., Matos M. et al. NR2F1 deletion in a patient with a de novo paracentric inversion, inv(5)(q15q33.2), and syndromic deafness. *Am J Med Genet A* 2009;149A(5):931–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.32764. PMID: 2777524.
- Bosch D.G., Boonstra F.N., Gonzaga-Jauregui C. et al. NR2F1 mutations cause optic atrophy with intellectual disability. *Am J Hum Genet* 2014;94(2):303–9. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.01.002. PMID: 3928641.
- Yamaguchi H., Zhou C., Lin S.C. et al. The nuclear orphan receptor COUP-TFI is important for differentiation of oligodendrocytes. *Dev Biol* 2004;266(2):238–51. DOI: 10.1016/j.ydbio.2003.10.038. PMID: 14738874.
- Al-Kateb H., Shimony J.S., Vineyard M. et al. NR2F1 haploinsufficiency is associated with optic atrophy, dysmorphisms and global developmental delay. *Am J Med Genet A* 2013;161A(2):377–81. DOI: 10.1002/ajmg.a.35650. PMID: 23300014.
- Dimassi S., Labalme A., Ville D. et al. Whole-exome sequencing improves the diagnosis yield in sporadic infantile spasm syndrome. *Clin Genet* 2016;89(2):198–204. DOI: 10.1111/cge.12636. PMID: 26138355.
- Kaiwar C., Zimmermann M.T., Ferber M.J. et al. Novel NR2F1 variants likely disrupt DNA binding: molecular modeling in two cases, review of published cases, genotype-phenotype correlation, and phenotypic expansion of the Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2017;3(6):a002162. DOI: 10.1101/mcs.a002162. PMID: 5701304.
- Park S.E., Lee J.S., Lee S.T. et al. Targeted panel sequencing identifies a novel NR2F1 mutations in a patient with Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome. *Ophthalmic Genet* 2019;40(4):359–61. DOI: 10.1080/13816810.2019.1650074. PMID: 31393201.
- Chen C.A., Wang W., Pedersen S.E. et al. Nr2f1 heterozygous knockout mice recapitulate neurological phenotypes of Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome and show impaired hippocampal synaptic plasticity. *Hum Mol Genet* 2020;29(5):705–15. DOI: 10.1093/hmg/ddz233. PMID: 31600777.
- Fazzi E., Signorini S.G., Bova S.M. et al. Spectrum of visual disorders in children with cerebral visual impairment. *J Child Neurol* 2007;22(3):294–301. DOI: 10.1177/08830738070220030801. PMID: 17621499.
- Bojanek E.K., Mosconi M.W., Guter S. et al. Clinical and neurocognitive issues associated with Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome: A case study. *Am J Med Genet A* 2020;182(1):213–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.61409. PMID: 31729143.
- Layat I., Challe G., LeHoanget et al. Neuro-ophthalmological conditions: study of the clinical care pathway. *J Fr Ophtalmol* 2017;40(6):e169–75. DOI: 10.1016/j.jfo.2017.05.004. PMID: 28599960.
- Hozjan I. Optic Nerve Hypoplasia: More Than Meets the Eye. *J Pediatr Nurs* 2017;34:98–100. DOI: 10.1016/j.pedn.2017.03.011. PMID: 28410859.
- Birkebaek N.H., Patel L., Wright N.B. et al. Endocrine status in patients with optic nerve hypoplasia: relationship to midline central nervous system abnormalities and appearance of the hypothalamic-pituitary axis on magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5281–6. DOI: 10.1210/jc.2003-030527. PMID: 14602762.
- Sweney M.T., Newcomb T.M., Swoboda K.J. The expanding spectrum of neurological phenotypes in children with ATP1A3 mutations, alternating hemiplegia of childhood, rapid-onset dystonia-parkinsonism, CAPOS and beyond. *Pediatr Neurol* 2015;52(1):56–64. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.015. PMID: 4352574.
- Sferra A., Baillat G., Rizza T. et al. TBCE mutations cause early-onset progressive encephalopathy with distal spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2016;99(4):974–83. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.08.006. PMID: 5065657.

**Вклад авторов**

Е.Л. Дадали: консультирование пациентов, написание текста, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;

А.О. Боровиков: анализ данных литературы;

О.А. Шагина: получение данных для анализа;

О.Л. Миронович: получение данных для анализа.

**Authors' contributions**

E.L. Dadali: patients counseling, obtained data for analysis; written the manuscript; revised the manuscript;

A.O. Borovikov: performed literature analysis;

O.A. Schagina: obtained data for analysis;

O.L. Mironovich: obtained data for analysis.

**ORCID авторов / ORCID authors'**

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

А.О. Боровиков / O.A. Borovikov: <http://orcid.org/0000-0001-5871-8005>

О.А. Шагина / O.A. Schagina: <http://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

О.Л. Миронович / O.L. Mironovich: <http://orcid.org/0000-0003-0351-1271-1303>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования России в 2020 году (№ 17-01-12345).

**Financing.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for RCMG, supported in part by RFBR (project No. 17-01-12345).

**Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** Informed consent was obtained from patient's parents for the participation in the study.

**Статья поступила:** 06.04.2020. **Принята к публикации:** 24.11.2020.

**Article submitted:** 06.04.2020. **Accepted for publication:** 24.11.2020.

## Особенности восстановления при острой моторной аксональной невропатии с блоками проведения на примере двух клинических случаев

Д.А. Гришина, Н.А. Супонева

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Дарья Александровна Гришина dgrishina82@gmail.com

**Введение.** Гетерогенность форм и степеней тяжести синдрома Гийена–Барре обуславливает вариабельность восстановления: от быстрого и полного (в большинстве случаев) до крайне замедленного, с формированием стойкого остаточного дефицита (редко). Остается неясным вопрос, насколько шкала прогноза восстановления при синдроме Гийена–Барре Эрасмус и ее модифицированная версия применимы ко всем формам заболевания.

**Цель исследования** — на примере 2 клинических случаев продемонстрировать особенности восстановления при острой моторной аксональной невропатии с блоками проведения; показать возможности шкалы прогноза восстановления при синдроме Гийена–Барре Эрасмус и ее модифицированной версии в прогнозировании восстановления при данной форме заболевания.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы данные 2 пациенток с острой моторной аксональной невропатией с моторными блоками проведения. Расчет баллов и оценка прогноза восстановления ходьбы к 6 мес от начала заболевания проводилась с использованием онлайн-калькулятора International Guillain–Barre syndrome Outcome Study Prognosis tool в остром периоде.

**Результаты.** У обеих пациенток прогноз восстановления ходьбы к полугоду от начала заболевания по шкалам прогноза восстановления при синдроме Гийена–Барре и ее модификации в остром периоде оказался ошибочным. В первом случае суммарная оценка по шкале прогноза восстановления при синдроме Гийена–Барре Эрасмус и ее модификации в остром периоде составила 5 и 10 баллов соответственно (плохой прогноз), что предвещало длительный реабилитационный процесс и неполное восстановление. Однако регресс нарушений был драматическим и полным, и уже ко 2-му месяцу заболевания сохранялись лишь минимальные двигательные нарушения. У 2-й пациентки, напротив, суммарная оценка по шкале прогноза восстановления при синдроме Гийена–Барре Эрасмус и ее модификации в период нарастания симптоматики была равна 3 и 7 баллам соответственно (хороший прогноз), при этом восстановление было отсроченным — только к 5-му месяцу от начала заболевания восстановилась возможность передвижения с опорой.

**Выводы.** Синдром Гийена–Барре, несомненно, является заболеванием с благоприятным прогнозом восстановления. Однако к прогнозированию сценария регресса двигательных нарушений следует подходить осторожно, так как в ряде случаев общепринятые критерии прогностические шкалы могут не работать. Острая моторная аксональная невропатия с блоками проведения — уникальная форма болезни, имеющая патофизиологические и клинико-нейрофизиологические особенности, что следует учитывать при ведении данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** острая моторная аксональная невропатия, блок проведения, синдром Гийена–Барре, прогноз, восстановление, прогностическая шкала, EGOS, mEGOS

**Для цитирования:** Гришина Д.А., Супонева Н.А. Особенности восстановления при острой моторной аксональной невропатии с блоками проведения на примере двух клинических случаев. Нервно-мышечные болезни 2020;10(4):43–51.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-4-43-51



### Specificity of recovery in acute motor axonal neuropathy with conduction blocks on the example of two clinical cases

D.A. Grishina, N.A. Suponeva

Research Center of Neurology; Volokolamskoe shosse, Moscow 125367, Russia

**Introduction.** The heterogeneity of the forms and severity of Guillain–Barre syndrome explains the variability of recovery: from rapid and complete (in most cases) to slow with the development of persistent residual deficiency (rarely). It is unclear how effective the Erasmus Guillain–Barre syndrome Outcome Scores and its modified version are for different forms of the disease.

**The aim of the study** — to demonstrate the features of recovery in acute motor axonal neuropathy with conduction blocks on the example of 2 clinical cases; to show the possibilities of Erasmus Guillain–Barre syndrome Outcome Scores and its modified version in predicting recovery in this form of the disease.

**Materials and methods.** Data from 2 patients with acute motor axonal neuropathy with motor conduction blocks were retrospectively analyzed. Calculation of the score and assessment of the prognosis of walking recovery by 6 months from the onset of the disease were performed using the online calculator International Guillain–Barre syndrome Outcome Study Prognosis tool in the acute period.

**Results.** In both patients, the forecast of recovery of walking by half a year from the onset of the disease on the Erasmus Guillain–Barre syndrome Outcome Scores and modified Erasmus Guillain–Barre syndrome Outcome Scores scales in the acute period was erroneous. In the first case, the total score on the Erasmus Guillain–Barre syndrome Outcome Scores and its modification in the acute period was 5 and 10 points respectively (poor prognosis), which foreshadowed a long rehabilitation process and incomplete recovery. However, the regression of disorders was dramatic and complete, and by the second month of the disease, only minimal motor disorders remained. In the second patient, on the contrary, the total Erasmus Guillain–Barre syndrome Outcome Scores and its modification during the period of increasing symptoms was 3 and 7 points respectively (good prognosis), while recovery was delayed – only by 5 months from the onset of the disease, the ability to move with support was restored.

**Conclusion.** The Guillain–Barre syndrome is a disease with a favorable prognosis for recovery. However, the prediction of regression of motor disorders should be approached carefully, because in some cases, generally accepted criteria and prognostic scales may not work. Acute motor axonal neuropathy with conduction blocks is a unique form of the disease that has pathophysiological and clinical-neurophysiological features, which should be taken into account when managing this category of patients.

**Key words:** acute motor axonal neuropathy, conduction block, Guillain–Barre syndrome, prognosis, recovery, prognostic scale, EGOS, mEGOS

**For citation:** Grishina D.A., Suponeva N.A. Specificity of recovery in acute motor axonal neuropathy with conduction blocks on the example of two clinical cases. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(4):43–51. (In Russ.).

### Введение

С момента первого описания синдрома Гийена–Барре (СГБ) прошло более 100 лет [1–3], но только в конце XX в., благодаря развитию иммунохимических и патоморфологических методов исследования, появились доказательства значительного разнообразия форм, объединенных в рамках данной патологии [4–8]. Общепринятым является мнение о том, что СГБ – это тяжелое, но благоприятное неврологическое заболевание, при котором пациенты после периода обездвиженности полностью выздоравливают. Однако гетерогенность форм и степеней тяжести СГБ обуславливает вариабельность восстановления: от быстрого и полного (в большинстве случаев) до крайне замедленного, с формированием стойкого остаточного дефицита (редко). В отечественной и зарубежной литературе большое внимание уделено вопросу восстановления после СГБ [9–18]. Доказанными прогностически неблагоприятными факторами восстановления являются: возраст старше 60 лет, предшествующая развитию неврологической симптоматики диарея, быстрое прогрессирование заболевания в фазу нарастания симптоматики (фульминантное развитие до плевгии в первые 7 сут), выраженность двигательных нарушений в остром периоде, необходимость в искусственной вентиляции легких, наличие антител к ганглиозидам периферических нервов, а также аксональная форма заболевания [19–25].

В 2007 г. на основании 3 критериев (возраст, тяжесть двигательных нарушений по шкале Guillain–Barre syndrome disability score (GBS disability score) на 14-е сутки госпитализации, а также наличие предшествующей диареи) группой голландских ученых во главе с R. Koningsveld была разработана шкала прогноза восстановления при синдроме Гийена–Барре Эрасмус (Erasmus GBS Outcome Scores, EGOS) [26], которая спустя 5 лет была модифицирована С. Walgaard и соавт. (modified EGOS, mEGOS): расчет тяжести двигательных нарушений проводится по шкале Medical Research

Council sum score (MRCss) на 7-е сутки госпитализации (табл. 1) [27].

**Таблица 1.** Модифицированная шкала прогноза восстановления при синдроме Гийена–Барре Эрасмус (воспроизведено из [27] с разрешения авторов)

**Table 1.** Modified Erasmus Guillain–Barre syndrome Outcome Score (reproduced from [27] with the permission of the authors)

Прогностический фактор Prognostic factor		Балл Point
Возраст на момент заболевания, лет Age at the time of the disease, years	<40	0
	41–60	1
	>60	2
Предшествующая диарея* Previous diarrhea*	Не отмечалась Not showed	0
	Отмечалась Showed	1
MRCss (суммарный балл) на 7-е сутки госпитализации MRCss (total score) on day 7 of hospitalization	51–60	0
	41–50	3
	31–40	6
	0–30	9
mEGOS (сумма баллов) mEGOS (total points)		0–12

\*Развитие диареи в течение 1 мес до начала заболевания без серологического подтверждения наличия антител к *Campylobacter jejuni* или положительный анализ крови на антитела к *Campylobacter jejuni*.

\*Development of diarrhea within 1 month before the onset of the disease without serological confirmation of the presence of antibodies to *Campylobacter jejuni* or a positive blood test for antibodies to *Campylobacter jejuni*.

**Примечание.** MRCss – суммарная шкала оценки мышечной силы комитета медицинских исследований, mEGOS – модифицированная шкала прогноза восстановления при синдроме Гийена–Барре.

Note. MRCss – Medical Research Council sum score, mEGOS – Modified Erasmus Guillain–Barre syndrome Outcome Score.

Согласно mEGOS, суммарный балл >5 свидетельствует в пользу неудовлетворительного прогноза восстановления ходьбы к 6 мес от начала заболевания. Указанные шкалы в настоящее время активно используются в практике зарубежных коллег [19, 28–31], в том числе, что наиболее важно, при проведении клинических исследований [32–34]. Разработан удобный онлайн-калькулятор расчета прогноза заболевания — International Guillain–Barre syndrome Outcome Study Prognosis tool (IGOS GBS Prognosis tool). Однако насколько данные прогностические шкалы применимы ко всем формам заболевания, не ясно.

**Цель работы** — на примере 2 клинических случаев продемонстрировать особенности восстановления редкой формы СГБ — острой моторной аксональной невропатии (ОМАН) с блоками проведения (БП), показать возможности EGOS и mEGOS в прогнозировании восстановления при данной форме заболевания.

### Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы данные 2 пациенток с ОМАН с верифицированными при электронейромиографии (ЭНМГ) в динамике БП, проходивших обследование и лечение в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в разный период времени. ЭНМГ проводилась по стандартной методике на приборах Keurpoint (Dantec, Дания) и Нейрософт-МВП (Россия). Расчет баллов и оценка прогноза восстановления ходьбы к 6 мес от начала заболевания проводились с использованием онлайн-калькулятора IGOS GBS Prognosis tool в остром периоде заболевания.

### Клинический случай 1

**Пациентка Л.**, 29 лет, 25.10.2019 отметила быстро симметрично нарастающую слабость мышц рук и ног. На следующий день могла ходить только с опорой на ходунки, а через 2 сут мышечная слабость выросла до грубого тетрапареза («фульминантное развитие»). За 10 дней до начала неврологических нарушений перенесла гастроэнтерит с повышением температуры тела до 39°C и диареей до 5 раз в сутки. Хронические соматические заболевания, интоксикацию отрицала. 26.10.2019 госпитализирована в неврологический стационар города Москвы, где был установлен диагноз СГБ (стадия IV по GBS disability score). На 7-е сутки (01.11.2019) госпитализации суммарная оценка по прогностическим шкалам EGOS и mEGOS составила 5 и 10 баллов соответственно, а риск отсутствия самостоятельной ходьбы к 6 мес от начала заболевания — 23 и 45 % соответственно, что указывало на неблагоприятный прогноз восстановления (табл. 2). На 10-е сутки заболевания (03.11.2019) проведено 2 сеанса плазмафереза с суммарным удалением плазмы 1250 мл. На этом фоне развилась клиника тромбозов ветвей легочной артерии, диагностирован тромбоз глубоких вен левой голени, что послужило причиной прерывания патогенетического лечения. На

29-е сутки заболевания (22.11.2019) пациентка была переведена в ФГБНУ «Научный центр неврологии» для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения. На момент поступления отмечена незначительная положительная динамика: мышечная сила выросла в мышцах плечевого пояса до 3 баллов, в руках — до 2 баллов, в мышцах тазового пояса и бедер — до 3 баллов, в ногах — до 2 баллов (что по-прежнему соответствовало стадии IV по GBS disability score). Сила мимической, бульбарной и аксиальной мускулатуры была достаточной (5 баллов). Чувствительных, координаторных, тазовых нарушений не отмечалось. Болевой синдром отсутствовал. В ФГБНУ «Научный центр неврологии» была впервые проведена ЭНМГ (табл. 3), выявившая:

- снижение амплитуды моторных ответов с мышц кистей и стоп;
- интактность чувствительных волокон конечностей;
- нормальную латентность М-ответов и величину скорости распространения возбуждения по моторным волокнам;
- отсутствие спонтанной активности при игольчатой ЭМГ.

По результатам ЭНМГ была диагностирована аксональная форма СГБ — ОМАН. Антитела к ганглиозидам периферических нервов исследованы не были; иные причины острой полинейропатии (инфекции, включая вирус иммунодефицита человека, интоксикации, декомпенсация соматических заболеваний, порфирия) исключены.

От дальнейшего проведения терапевтического плазмафереза решено было отказаться в связи с недавно перенесенными венозными тромбозами (тромбозы ветвей легочных артерий с обеих сторон, окклюзивного тромбоза малоберцовой вены слева). Возможности провести высокодозную внутривенную иммунотерапию препаратом иммуноглобулина человека не было. Таким образом, итоговый объем патогенетической терапии составил 1250 мл удаленной в ходе плазмафереза плазмы, что является недостаточным в рамках патогенетической терапии СГБ. Тем не менее в дальнейшем был отмечен драматический регресс неврологических нарушений: на 40-е сутки от начала заболевания (03.12.2019) пациентка смогла встать; на 60-е сутки (23.12.2019) выписана с минимальными парезами (стадия I по GBS disability score).

При клинко-нейрофизиологической оценке в динамике через 2 мес после выписки (катамнез 4 мес) в неврологическом статусе очаговой симптоматики не отмечалось (стадия 0 по GBS disability score). Повторная ЭНМГ периферических нервов показала:

- увеличение амплитуды дистальных М-ответов с мышц кисти и стопы;
- наличие проксимальных БП по моторным волокнам нервов рук при стимуляции в точке Эрба;
- при игольчатой ЭНМГ спонтанная активность не регистрировалась;
- остальные нейрофизиологические параметры без динамики (см. табл. 3).

На основании повторной ЭНМГ был поставлен диагноз — ОМАН с БП. Пациентке рекомендовано в течение 1 года проводить профилактику инфекционных заболеваний, воздержаться от приема горячей ванны и посещения бани, исключить применение нейротоксических препаратов и алкоголя, выполнять регулярные физические аэробные упражнения, соблюдать принципы правильного питания и здорового образа жизни.

**Таблица 2.** Вероятность восстановления пациенток Л. и М. по шкалам прогноза восстановления при синдроме Гийена–Барре Эрасмус и ее модифицированной версии (онлайн-калькулятор International Guillain–Barre syndrome Outcome Study Prognosis tool Prognosis tool)

Table 2. Probability of recovery in patients L. and M. according to the Erasmus Guillain–Barre Outcome Score и modified Erasmus Guillain–Barre Outcome Score (online calculator International Guillain–Barre syndrome Outcome Study)

Параметр Parameter	Пациентка Л. Patient L.	Пациентка М. Patient M.
Балл по шкале EGOS (мин. 0, макс. 7) Point of the EGOS score (min 0, max 7)	5	3
Вероятность отсутствия самостоятельной ходьбы к 6 мес от начала болезни (EGOS) The probability of not walking independently by 6 months from the onset of the disease (EGOS)	23 % (95 % CI: 21–28)	2 % (95 % CI: 0–0)
Балл по шкале mEGOS (мин. 0, макс. 12) Point of the mEGOS score (min 0, max 12)	10	7
Вероятность отсутствия самостоятельной ходьбы к 6 мес от начала болезни (mEGOS) The probability of not walking independently by 6 months from the onset of the disease (mEGOS)	45 % (95 % CI: 30–61)	18 % (95 % CI: 8–3)
Прогноз восстановления самостоятельной ходьбы к 6 мес от начала болезни Prognosis of recovery of independent walking by 6 months from the onset of the disease	Неблагоприятный Unfavorable	Благоприятный Favorable
Фактический срок восстановления самостоятельной ходьбы от начала болезни Actual period of recovery of independent walking from the beginning of the disease	2 мес	8 мес

**Примечание.** EGOS — шкала прогноза восстановления при синдроме Гийена–Барре Эрасмус; mEGOS — модифицированная шкала прогноза восстановления при синдроме Гийена–Барре Эрасмус; IGOS GBS Prognosis tool — онлайн-калькулятор расчета прогноза восстановления при синдроме Гийена–Барре.

Note. EGOS — recovery forecast scale for Guillain–Barre Erasmus syndrome; mEGOS — modified recovery forecast scale for Guillain–Barre Erasmus syndrome; IGOS GBS Prognosis tool — online calculator for calculating the recovery forecast for Guillain–Barre syndrome.

## Клинический случай 2

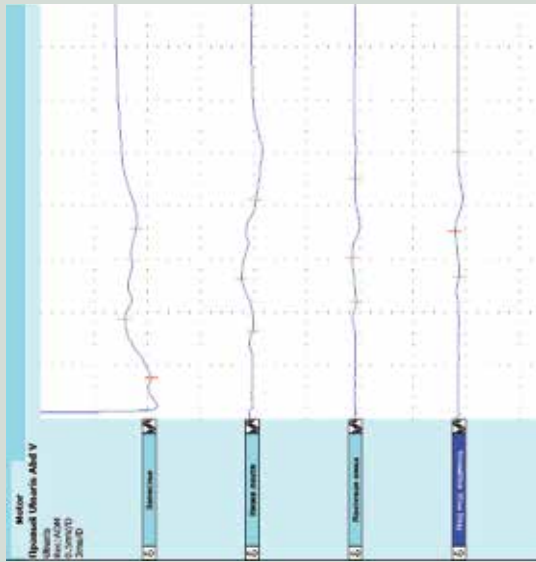
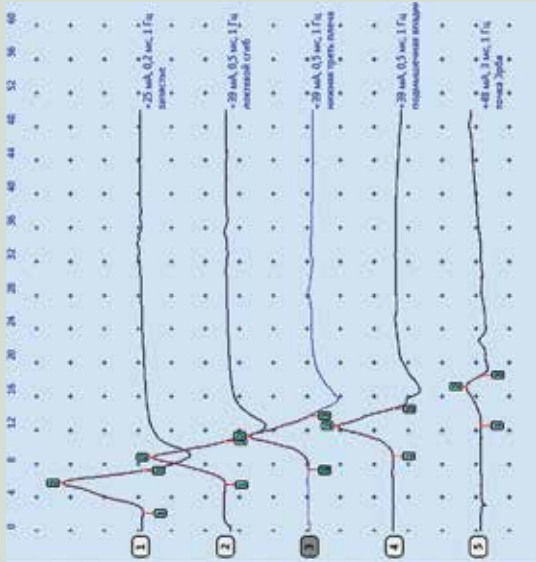
**Пациентка М.,** 34 лет, в июне 2019 г. на отдыхе в Турции перенесла гастроэнтерит в легкой форме с тошнотой и однократной диареей без повышения температуры тела. После возвращения домой через 2 нед (с начала июля) в течение 1 мес отметила нарастание слабости в мышцах рук и ног, изменение походки. В течение всего месяца обследовалась по месту жительства с диагнозами: астенический синдром, анемия, остеохондроз. Консультировалась у разных специалистов.

Через 1 мес от начала заболевания (07.08.2019) впервые обратилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии». На момент первичного осмотра выявлялся вялый, незначительно асимметричный тетрапарез со снижением мышечной силы в проксимальных отделах до 3 баллов, в дистальных — до 4, сухожильная арефлексия, диффузная гипотония мышц. Координаторных и чувствительных нарушений, вовлечения черепных нервов не выявлялось. По данным ЭНМГ обращало внимание изолированное вовлечение проксимальных отделов длинных нервов конечностей при полной интактности дистальных (отклонение параметров F-волн, нормальные величины амплитуд дистальных моторных и сенсорных ответов, а также скоростей проведения возбуждения по двигательным и чувствительным нервам). На основании клинко-анамнестических и нейрофизиологических данных был установлен диагноз «СГБ (стадия III по GBS disability score на момент осмотра), стадия нарастания симптоматики», рекомендована патогенетическая терапия: высокообъемный плазмаферез или высокодозная терапия внутривенным иммуноглобулином. На момент осмотра суммарная оценка по прогностическим шкалам EGOS и mEGOS составила 3 и 7 баллов соответственно, а риск отсутствия самостоятельной ходьбы к 6 мес от начала заболевания — 2 и 18 % соответственно, что указывало на благоприятный прогноз восстановления (см. табл. 2).

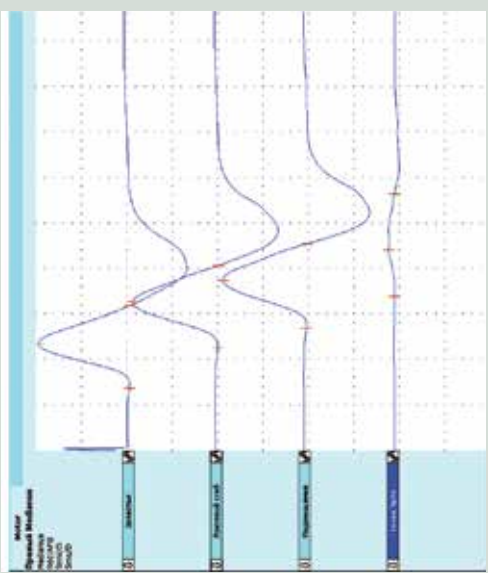
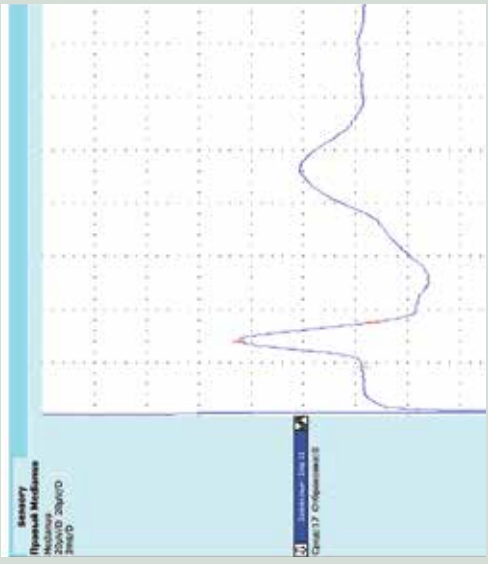
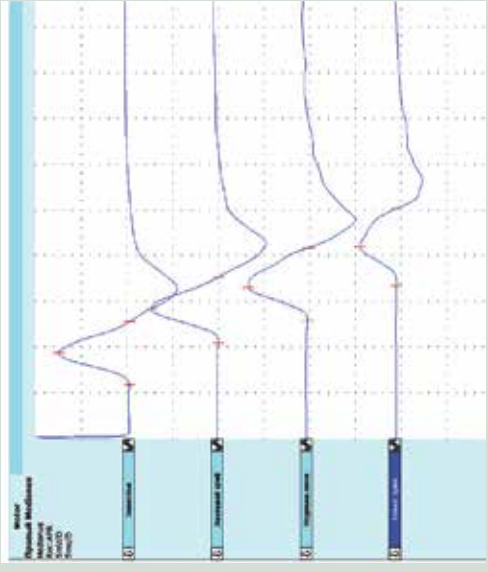
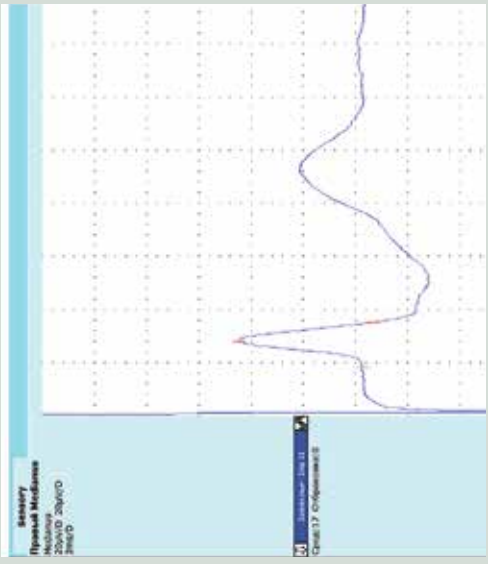
В течение 1 нед после консультации мышечная слабость нарасла, пациентка перестала самостоятельно передвигаться, была госпитализирована в неврологический стационар г. Москвы. Антитела к ганглиозидам периферических нервов исследованы не были, иные причины острой полинейропатии (инфекции, включая вирус иммунодефицита человека, интоксикации, декомпенсация соматических заболеваний, порфирия) были исключены. В стационаре после 4-го курса плазмафереза (18.08.2019) спонтанно развилась субдуральная гематома малых размеров, не требовавшая оперативного лечения, проведение плазмафереза было прекращено, начато внутривенное введение иммуноглобулина человека нормального в суммарной курсовой дозе 2 г/кг. На этом фоне состояние стабилизировалось, однако положительной динамики отмечено не было.

Повторная консультация в ФГБНУ «Научный центр неврологии» состоялась на 60-е сутки (14.09.2019) (катамнез заболевания 2 мес, спустя 1 мес после введения иммуноглобулина). В неврологическом статусе выявлялся

Таблица 3. Результаты электронейромиографии локтевого нерва справа пациентки Л. в динамике  
Table 3. Results of electro-neurography of the ulnar nerve on the right of patient L. in dynamics

<p><b>Параметры М-ответа (отведение с мышцы, отводящей мизинiec, справа)</b> The parameters of the M-response (lead with m. abductor digiti minimi dexter)</p>	<p><b>Параметры ПД нерва на 30-е сутки от начала заболевания (Кеурпойнт, Дантеc, Дания)</b> Parameters of nerve PD on the 30<sup>th</sup> day from the onset of the disease (Keurpoint, Dantec, Denmark)</p>
<p><b>30-е сутки от начала заболевания (Кеурпойнт, Дантеc, Дания)</b> Day 30 from the onset of the disease (Keurpoint, Dantec, Denmark)</p>	<p><b>60-е сутки от начала заболевания (Нейрософт-МВП, Россия)</b> Day 60 from the onset of the disease (Neurosoft-MVP, Russia)</p>
	
<p><b>Латентность М-ответа, мс (N &lt; 3,0)</b> Latency of the M-response, ms (N &lt; 3,0)</p>	<p><b>Латентность ПД, мс (N &lt; 3,0) – 1,6</b> PD latency, ms (N &lt; 3,0) – 1,6</p>
<p><b>Амплитуда М-ответа, мВ (N &gt; 6,0)</b> The amplitude of the M response, mV (N &gt; 6,0)</p>	<p><b>Амплитуда ПД, мкВ (N &gt; 15) – 34,7</b> PD amplitude, mV (N &gt; 15) – 34,7</p>
<p><b>БП</b> CB</p>	<p><b>СРВ, м/с (N &gt; 50) – 54,5</b> CV, m/s (N &gt; 50) – 54,5</p>
<p><b>2,3</b></p>	<p><b>Точка Эрба – 80 %</b> ERB point – 80 %</p>
<p><b>0,25</b></p>	<p><b>53–55–60</b></p>
<p><b>СРВ, м/с (N &gt; 50) (предплечье, локтевой сустав, плечо, проксимальный отдел)</b> CV, m/s (N &gt; 50) (forearm, elbow, shoulder, proximal)</p>	<p><b>55–56–66–68</b></p>
<p><b>Примечание. Здесь и в табл. 4: М-ответ – моторный ответ; БП – блок проведения; СРВ – скорость распространения возбуждения; N – норма; ПД – потенциал действия.</b> Note. Here and in table 4: M-response-motor response; CP – conduction block; CV – speed of propagation of excitation; N – norm; PD – action potential.</p>	<p><b>Примечание. Здесь и в табл. 4: М-ответ – моторный ответ; БП – блок проведения; СРВ – скорость распространения возбуждения; N – норма; ПД – потенциал действия.</b> Note. Here and in table 4: M-response-motor response; CP – conduction block; CV – speed of propagation of excitation; N – norm; PD – action potential.</p>

**Таблица 4. Результаты электромиографии срединного нерва справа пациентки М. в динамике**  
**Table 4. Results of electromyography of the median nerve on the right of patient M. in dynamics**

<p><b>Параметры М-ответа (отведение с короткой мышцы, отводящей большой палец кисти, справа).</b>  <b>Миограф Кеурпонт, Dantec (Дания)</b>            The parameters of the M-response (lead with m. abductor pollicis brevis dexter). Keurpoint Myograph, Dantec (Denmark)</p>	<p><b>Параметры ПД нерва через 2 мес от начала заболевания</b>            Parameters of nerve PD 2 months after the onset of the disease</p>
<p><b>2 мес от начала заболевания (14.09.2019)</b>            2 months from the beginning of the disease (14.09.2019)</p> 	
<p><b>5 мес от начала заболевания (27.11.2019)</b>            5 months from the beginning of the disease (27.11.2019)</p> 	
<p><b>Латентность М-ответа, мс (N &lt; 3,5)</b>            Latency of the M-response, ms (N &lt; 3.5)</p>	
6,8	5,85
<p><b>Амплитуда М-ответа, мВ (N &gt; 5,0)</b>            The amplitude of the M response, mV (N &gt; 5.0)</p>	
10,0	7,8
<p><b>БП</b>  <b>СВ</b></p>	
<p><b>Точка Эрба – 93 %</b>            ERB point – 93 %</p>	<p><b>Точка Эрба – 38 %</b>            ERB point – 38 %</p>
<p><b>СРВ, м/с (N &gt; 50) (предплечье, локтевой сгиб, плечо)</b>            CV, m/s (N &gt; 50) (forearm, elbow, shoulder, proximal)</p>	
52–54–60	51–54–58
<p><b>Латентность ПД, мс (N &lt; 3,0) – 2,75</b>            PD latency, ms (N &lt; 3.0) – 2.75</p> <p><b>Амплитуда ПД, мкВ (N &gt; 15) – 49,8</b>            PD amplitude, mcV (N &gt; 15) – 49.8</p> <p><b>СРВ, м/с (N &gt; 50) – 52,7</b>            CV, m/s (N &gt; 50) – 52.7</p>	

грубый диффузный вялый тетрапарез до 2 баллов в руках и 1 балла в ногах, арефлексия и гипотония мышц (стадия IV по GBS disability score). Субъективных и объективных чувствительных нарушений не отмечалось. При ЭНМГ в динамике были зарегистрированы БП по двигательным волокнам длинных нервов рук в проксимальных отделах, отсутствие спонтанной активности при игольчатой ЭНМГ (табл. 4). На основании ЭНМГ-исследования, проведенного в динамике, была уточнена форма СГБ – «ОМАН с БП». Учитывая малую эффективность 1-го курса патогенетической терапии, было принято решение о повторном введении иммуноглобулина в дозе 2 г/кг (в период 25.09–04.10.2019).

При осмотре на 5-й месяц от начала заболевания (27.11.2019) (спустя 2 мес после повторного курса высокодозной внутривенной иммунотерапии) отмечена четкая клиническая динамика в виде увеличения силы в конечностях с полным регрессом слабости в руках и проксимальных отделах ног, с регрессом пареза в сгибателях/разгибателях стоп от 1 до 3 баллов (стадия III по GBS disability score). Пациентка могла ходить с опорой на ходунки. При ЭНМГ был отмечен неполный регресс моторных БП, нормализация параметров поздних ответов, денервационный процесс в мышцах не регистрировался (см. табл. 4). Рекомендовано продолжить реабилитационно-восстановительное лечение. Восстановление самостоятельного передвижения было отмечено к 8-му месяцу от начала заболевания.

### Обсуждение

Острая моторная аксональная невропатия – вторая по частоте встречаемости форма СГБ, которая диагностируется в 15–20 % случаев [3, 5–7].

Несмотря на то что mEGOS, как и ее предыдущая версия, в ряде исследований показали высокую достоверность [19, 28–31], являясь простым, не требующим дополнительных затрат, методом прогнозирования возможности восстановления ходьбы к 6 мес после СГБ на этапе острого периода, данные шкалы несовершенны, что и показали представленные в статье клинические случаи. У обеих пациенток прогноз восстановления в остром периоде, в том числе с использованием шкал EGOS и mEGOS, оказался ошибочным.

В первом представленном нами случае суммарная оценка по шкалам EGOS и mEGOS в остром периоде составила 5 и 10 баллов соответственно (см. табл. 2), что в совокупности с низкими амплитудами М-ответов

с мышц кисти и стопы, аксональной формой заболевания и отсутствием должной патогенетической терапии предвещало длительный реабилитационный процесс и неполное восстановление. Однако регресс нарушений был драматическим и полным, и уже ко 2-му месяцу заболевания состояние больной соответствовало стадии I по GBS disability score (минимальные двигательные нарушения). У 2-й пациентки с ОМАН с БП, напротив, суммарная оценка по шкалам EGOS и mEGOS в период нарастания симптоматики была равна 3 и 7 баллов соответственно (см. табл. 2), при ЭНМГ дистальных отделов периферических нервов нарушений не выявлялось, а патогенетическая терапия была проведена хоть и через 1 мес от начала болезни, но в должном объеме, при этом восстановление было отсроченным – к 5-му месяцу восстановилась возможность передвижения с опорой (стадия III по GBS disability score), а самостоятельная ходьба стала возможной только к 8-му месяцу от начала болезни.

Низкую прогностическую значимость шкал EGOS и mEGOS отметили и другие исследователи [28, 35]. Наиболее вероятной причиной подобного несоответствия, на наш взгляд, является отсутствие учета в шкалах нейрофизиологических данных и формы заболевания. Так, прогноз восстановления при нодальных формах СГБ, к которым помимо синдрома Миллера Фишера, цервико-фаринго-брахиальной, относится и форма ОМАН с БП, не может быть рассчитан с помощью шкал EGOS и mEGOS. В связи с этим следует продолжить совершенствование прогностических инструментов при СГБ, так как они составляют основу клинических исследований.

### Выводы

Синдром Гийена–Барре, несомненно, является заболеванием с благоприятным прогнозом восстановления. Однако к прогнозированию сценария регресса двигательных нарушений при СГБ следует подходить осторожно, так как в ряде случаев общепринятые критерии могут не работать. ОМАН с БП – уникальная форма болезни, имеющая иммунологические и патофизиологические особенности, что следует учитывать при ведении данной категории пациентов. Актуальным является проведение исследовательских работ по совершенствованию прогностических шкал при СГБ, которые учитывали бы результаты нейрофизиологического обследования и форму заболевания.



**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Никитин С.С., Ковальчук М.О. История описания «синдрома радикулоневрита». Нервно-мышечные болезни 2016;6(4):52–3. [History of “radiculoneuritis syndrome” description. *Nervno-myshechnye bolezni* = *Neuromuscular Diseases* 2016;6(4):52–3. (In Russ.)].
2. Créange A. Guillain-Barré syndrome: 100 years on. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172(12):770–4. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.10.011. PMID: 27866731.
3. Hughes R.A.C. Guillain-Barré syndrome: looking back... and forward. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(2):111–2. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322361. PMID: 31924731.
4. Asbury A.K. New concepts of Guillain-Barré syndrome. Review. *J Child Neurol* 2000;15(3):183–91. DOI: 10.1177/088307380001500308. PMID: 10757475.
5. Leonhard S.E., Mandarakas M.R., Gondim F.A.A. et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2019;15(11):671–83. DOI: 10.1038/s41582-019-0250-9. PMID: 31541214.
6. Uncini A., Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: where do we stand? *Clin Neurophysiol* 2018;129(12):2586–93. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.09.025. PMID: 30419502.
7. Van den Berg B., Walgaard C., Drenthen J. et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 2014;10(8):469–82. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.121. PMID: 25023340.
8. Van der Meché F.G., Van Doorn P.A., Meulstee J. et al. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 2001;45(3):133–9. DOI: 10.1159/000052111. PMID: 11306855.
9. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 208 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Guillain-Barré Syndrome: diagnosis and treatment. Moscow: Medpress-inform, 2011. 208 p. (In Russ.)].
10. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Синдром Гийена–Барре: особенности восстановления демиелинизирующих и аксональных форм. *Annaly klinicheskoy I experimentalnoy neurologii* = *Annals of clinical and experimental neurology* 2012;6(4):18–25. [Grishina D.A., Suponeva N.A., Piradov M.A. Guillain-Barré Syndrome: features of restoration of demyelinating and axonal forms. *Annaly klinicheskoy I experimentalnoy neurologii* = *Annals of clinical and experimental neurology* 2012; 6(4):18–25. (In Russ.)].
11. Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре: эпидемиология, дифференциальная диагностика, патоморфоз, факторы риска: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 305 с. [Suponeva N.A. Guillain-Barré syndrome: epidemiology, differential diagnosis, pathomorphosis, risk factors: dis. ... Doctor of medical sciences. Moscow, 2013. 305 (In Russ.)].
12. Гришина Д.А. Синдром Гийена–Барре: катанестическое клиничко-нейрофизиологическое исследование: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 135 с. [Grishina D.A. Guillain-Barré syndrome: catamnestical clinical and neurophysiological research: Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2013. 135 p. (In Russ.)].
13. Bernsen R.A., Jager A.E., Schmitz P.I., van der Meché F.G. Long-term impact on work and private life after Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 2002;201(1–2):13–7. DOI: 10.1016/s0022-510x(02)00158-2. PMID: 12163188.
14. Bersano A., Carpo M., Allaria S. et al. Long term disability and social status change after Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 2006;253(2):214–8. DOI: 10.1007/s00415-005-0958-x. PMID: 16096809.
15. Forsberg A., Press R., Einarsson U. et al. Disability and health-related quality of life in Guillain-Barré syndrome during the first two years after onset: a prospective study. *Clin Rehabil* 2005;19(8):900–9. DOI: 10.1191/0269215505cr9180a. PMID: 16323390.
16. Koeppen S., Kraywinkel K., Wessendorf T.E. et al. Long-term outcome of Guillain-Barré syndrome. *Neurocrit Care* 2006;5(3):235–42. DOI: 10.1385/NCC:5:3:235. PMID: 17290096.
17. Rajabally Y.A., Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(7):711–8. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301882. PMID: 22566597.
18. Jacobs B.C., van den Berg B., Verboon C. et al. IGOS Consortium. International Guillain-Barré syndrome outcome study: protocol of a prospective observational cohort study on clinical and biological predictors of disease course and outcome in Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2017;22(2):68–76. DOI: 10.1111/jns.12209. PMID: 28406555.
19. Yamagishi Y., Kusunoki S. The prognosis and prognostic factor of Guillain-Barré Syndrome. *Rinsho Shinkeigaku* 2020;60(4):247–52. DOI: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001398. PMID: 32238748.
20. Tian J., Cao C., Li T. et al. Electrophysiological subtypes and prognostic factors of Guillain-Barré syndrome in Northern China. *Front Neurol* 2019;10:714. DOI: 10.3389/fneur.2019.00714. PMID: 31333568.
21. Van Doorn P.A. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *Presse Med* 2013;42(6):193–201. DOI: 10.1016/j.jpm.2013.02.328. PMID: 23628447.
22. Hughes R.A., Hadden R.D., Rees J.H., Swan A.V. The Italian Guillain-Barré study group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome: a multicentre prospective study of 297 patients. *Brain* 1998;121(4):767–9. DOI: 10.1093/brain/121.4.767. PMID: 9577400.
23. Kaida K. Prognostic factors in Guillain-Barré syndrome. *Rinsho Shinkeigaku* 2013;53(11):1315–8. DOI: 10.5692/clinicalneurolog.53.1315. PMID: 24291972.
24. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др. Патогенетическая и прогностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов при синдроме Гийена–Барре. *Annaly klinicheskoy I experimentalnoy neurologii* = *Annals of clinical and experimental neurology* 2013;7(1):4–11. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Nikitin S.S. et al. Pathogenetic and prognostic role of autoantibodies to peripheral nerve gangliosides in Guillain-Barré syndrome. *Annaly klinicheskoy I experimentalnoy neurologii* = *Annals of clinical and experimental neurology* 2013;7(1):4–11. (In Russ.)].
25. Bölükbaşı F., Ersen G., Gündüz A. et al. Guillain-Barré syndrome and its variants: clinical course and prognostic factors. *Noro Psikiyatry Ars* 2019;56(1):71–4. DOI: 10.5152/npa.2017.18091. PMID: 30911241.
26. van Koningsveld R., Steyerberg E.W., Hughes R.A. et al. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2007;6(7):589–94. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70130-8. PMID: 17537676.
27. Walgaard C., Lingsma H.F., Ruts L. et al. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2011;76(11):968–75. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182104407. PMID: 21403108.
28. Tan C.Y., Razali S.N.O., Goh K.J., Shahrizaila N. The utility of Guillain-Barré syndrome prognostic models in Malaysian patients. *J Peripher Nerv Syst* 2019;24(2):168–73. DOI: 10.1111/jns.12320. PMID: 31001904.
29. Forsberg A., Press R., Holmqvist L.W. Residual disability 10 years after falling ill in Guillain-Barré syndrome: a prospective follow-up study. *J Neurol Sci* 2012;317(1–2):74–9. DOI: 10.1016/j.jns.2012.02.026. PMID: 22425539.
30. Chakraborty T., Kramer C.L., Wijdicks E.F.M., Rabinstein A.A. Dysautonomia in Guillain-Barré syndrome: prevalence, clinical spectrum,

- and outcomes. *Neurocrit Care* 2020;32(1):113–20. DOI: 10.1007/s12028-019-00781-w. PMID: 31297663.
31. Yamagishi Y., Suzuki H., Sonoo M. et al. Markers for Guillain–Barré syndrome with poor prognosis: a multi-center study. *J Peripher Nerv Syst* 2017;22(4):433–9. DOI: 10.1111/jns.12234. PMID: 28833828.
32. van Doorn P.A., Kuitwaard K., Walgaard C. et al. IVIG treatment and prognosis in Guillain–Barré syndrome. *J Clin Immunol* 2010;30:74–8. DOI: 10.1007/s10875-010-9407-4. PMID: 20396937.
33. Walgaard C., Jacobs B.C., Lingsma H.F. et al.; Dutch GBS Study Group. Second IVIg course in Guillain–Barré syndrome patients with poor prognosis (SID-GBS trial): protocol for a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Peripher Nerv Syst* 2018;23(4):210–5. DOI: 10.1111/jns.12286. PMID: 30151941.
34. Verboon C., van den Berg B., Cornblath D.R. et al. IGOS Consortium. Original research: Second IVIg course in Guillain–Barré syndrome with poor prognosis: the non-randomised ISID study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(2):113–21. DOI: 10.1136/jnnp-2019-321496. PMID: 31586949.
35. Dourado J.M., Fernandes U.T., Ramos E.S. et al. Egos has a reduced capacity to predicts GBS prognosis in Northeast Brazil. *Acta Neurol Scand* 2018;138(5):459–62. DOI: 10.1111/ane.12995. PMID: 30003535.

#### Вклад авторов

Д.А. Гришина: сбор и анализ материалов, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;  
Н.А. Супонева: научное руководство исследованием, редактирование текста рукописи.

#### Authors' contributions

D.A. Grishina: collection and analysis of materials, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article;  
N.A. Suponeva: scientific management of the research, editing the text of the manuscript.

#### ORCID авторов/ORCID authors'

Д.А. Гришина / D.A. Grishina: <http://orcid.org/0000-0002-7924-3405>  
Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <http://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

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

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was done without sponsorship.

**Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study.

# КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ\*

## Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q

МКБ-10: G12.0, G12.1

Год утверждения: 2020

ID: KP593

Профессиональные ассоциации • Ассоциация медицинских генетиков

- Российская ассоциация педиатрических центров
- Всероссийское общество неврологов
- Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи

Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ

**Состав рабочей группы:** С.Б. Артемьева, Е.Д. Белоусова, В.Д. Влодавец, Г.Б. Вольский, О.Ю. Германенко, О.С. Грознова, В.И. Гузева, В.В. Забненкова, В.Л. Ижевская, Е.С. Ильина, В.М. Кенис, А.В. Киселев, А.А. Кокорина, С.В. Колесов, О.Н. Комарова, Л.М. Кузенкова, С.А. Курбатов, С.И. Куцев, С.С. Леончук, С.Н. Медведева, П.В. Очирова, Е.В. Полевиченко, А.В. Поляков, Д.А. Попков, Г.Г. Прокопьев, Д.И. Руденко, Т.В. Рябых, С.О. Рябых, Н.Н. Савва, Д.М. Савин, Е.Ю. Сапего, В.М. Суслов, Е.В. Тозлиян, А.Н. Третьякова, Д.А. Феклистов, Е.Ю. Филатов, В.А. Штабницкий, Л.А. Шукшина

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, SMN1, SMN2, молекулярная диагностика, патогенетическая терапия, антисмысловые олигонуклеотиды, генная терапия, нусинерсен, реабилитация

**Для цитирования:** Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец В.Д. и др. Клинические рекомендации. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(4):53–104.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-4-53-104



### CLINICAL GUIDELINES

#### Proximal spinal muscle atrophy 5q

ICD 10: G12.0, G12.1

Year of approval: 2020

ID: KP593

**Professional associations**

- Association of Medical Geneticists
- Russian Association of Pediatric Centers
- All-Russian Society of Neurologists
- Association of Professional Participants of Hospice Care

Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Members of the expert group:** S.B. Artemieva, E.D. Belousova, V.D. Vlodavets, G.B. Vol'skiy, O.Yu. Germanenko, O.S. Groznova, V.I. Guzeva, V.V. Zabnenkova, V.L. Izhevskaya, E.S. Ilyina, V.M. Kenis, A.V. Kiselev, A.A. Kokorina, S.V. Kolesov, O.N. Komarova, L.M. Kuzenkova, S.A. Kurbatov, S.I. Kutsev, S.S. Leonchuk, S.N. Medvedeva, P.V. Ochirova, E.V. Polevichenko, A.V. Polyakov, D.A. Popkov, G.G. Prokopyev, D.I. Rudenko, T.V. Ryabykh, S.O. Ryabykh, N.N. Savva, D.M. Savin, E.Yu. Sapego, V.M. Suslov, E.V. Tozliyan, A.N. Tretjakova, D.A. Feklistov, E.Yu. Filatov, V.A. Shtabnitskiy, L.A. Shukshina

**Key words:** spinal muscular atrophy, SMN1, SMN2, molecular diagnostics, treatment appropriate to pathogenesis, antisense oligonucleotide, gene therapy, nusinersen, rehabilitation

**For citation:** Artemieva S.B., Belousova E.D., Vlodavets V.D. et al. Clinical guidelines. Proximal spinal muscle atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(4):53–104 (In Russ.).

\*Представленные клинические рекомендации публикуются по:

[http://cr.rosminzdrav.ru/?fbclid=IwAR2\\_-D45kiEBNOvSqaqnes69Zn7YDq5S11DA1nOKlyV6K6GJPNzQyS13kV0#!/recommend/1018](http://cr.rosminzdrav.ru/?fbclid=IwAR2_-D45kiEBNOvSqaqnes69Zn7YDq5S11DA1nOKlyV6K6GJPNzQyS13kV0#!/recommend/1018)

## Оглавление

Список сокращений . . . . .	55
Термины и определения . . . . .	56
1. Краткая информация . . . . .	57
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) . . . . .	57
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) . . . . .	57
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) . . . . .	58
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) . . . . .	58
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) . . . . .	58
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) . . . . .	58
2. Диагностика . . . . .	59
2.1. Жалобы и анамнез . . . . .	59
2.2. Физикальное обследование . . . . .	59
2.3. Лабораторные диагностические исследования . . . . .	61
2.4. Инструментальные диагностические исследования . . . . .	62
2.5. Иные диагностические исследования . . . . .	64
3. Лечение . . . . .	66
3.1. Медикаментозная терапия . . . . .	66
3.2. Хирургическое лечение . . . . .	67
3.3. Иное лечение . . . . .	68
4. Реабилитация . . . . .	71
4.1. Реабилитация лежачих пациентов . . . . .	73
4.2. Реабилитация сидячих пациентов . . . . .	75
4.3. Реабилитация ходячих пациентов . . . . .	77
5. Профилактика . . . . .	77
Организация оказания медицинской помощи . . . . .	78
Принципы организации медицинской помощи пациентам со СМА 5q . . . . .	78
Критерии оценки качества медицинской помощи . . . . .	79
Приложение А1. Состав рабочей группы . . . . .	85
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций . . . . .	88
Приложение А3. Связанные документы . . . . .	89
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента . . . . .	90
Приложение В. Информация для пациентов . . . . .	92
Приложение Г. . . . .	96

## Список сокращений

БиПАП	от англ. Biphasic Positive Airway Pressure, ВРАР, BiРАР – двухфазная вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях
ВАШ Борга	визуально-аналоговая шкала Борга
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИИВЛ	инвазивная искусственная вентиляция легких
кДа	килодальтон
КФК	креатинфосфокиназа (синоним – креатинкиназа)
ЛФК	лечебная физкультура
МРТ	магнитно-резонансная томография
НИВЛ	неинвазивная вентиляция легких
ПДРФ	полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (способ исследования геномной ДНК)
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
СиПАП	от англ. Constant Positive Airway Pressure, СРАР – вентиляции легких постоянным положительным давлением
СМА	спинальная мышечная атрофия
СМА I	спинальная мышечная атрофия, тип I
СМА II	спинальная мышечная атрофия, тип II
СМА III	спинальная мышечная атрофия, тип III
ФЖЕЛ	функциональная жизненная емкость легких
УДД	уровень достоверности доказательств
ЭКГ	электрокардиография
ЭМГ	электромиография
ЭНМГ	электронейромиография
ЭхоКГ	эхокардиография
MLPA	от англ. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification – мультиплексная амплификация лигированных зондов
SpO <sub>2</sub>	от англ. mean nighttime oxyhemoglobin saturation – сатурация кислородом артериальной крови, измеренная неинвазивным способом с помощью пульсоксиметрии

## Термины и определения

**АвтоСиПАП** (англ. Auto Constant Positive Airway Pressure) – СиПАП с автоматической настройкой давления нагнетаемого воздуха, определяющие уровень необходимого давления, подающие воздушный поток только в момент остановки дыхания, постепенно увеличивая его до тех пор, пока не произойдет вдох.

**БиПАП** (Biphasic Positive Airway Pressure, ВРАР, BiРАР – двухфазная вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях) – аппарат, создающий на вдохе и выдохе пациента давление различного уровня.

**Денситометрия** – неинвазивный метод определения минеральной плотности костной ткани.

**Дилатация камер сердца** – патологическое увеличение объема камер сердца.

**Дисфункция миокарда** – нарушение функции миокарда; дисфункция бывает систолической (снижение сократимости миокарда), диастолической (замедление расслабления мышцы сердца) и электрической (нарушение распространения электрической деполяризации и реполяризации по сердечной мышце).

**Кардиомиопатия** – гетерогенная группа ассоциированных с миокардом заболеваний, сопровождающихся механической и/или электрической дисфункцией, обычно (но не всегда) приводящих к гипертрофии или дилатации и имеющих различные (часто генетические) причины.

**Капнометрия и капнография** – измерение и цифровое отображение концентрации или парциального давления углекислого газа во вдыхаемом и выдыхаемом газе во время дыхательного цикла пациента.

**Кислотно-основное состояние** (кислотно-щелочной баланс, кислотно-щелочное состояние, КЩС) – соотношение концентраций ионов водорода  $H^+$  и гидроксильных групп  $-OH$  в биологических жидкостях организма.

**Контрактура** – ограничение пассивных движений в суставе.

**Патологическая установка конечности или сегмента конечности** – патологическое положение конечности или ее сегмента, возникшее в результате изменения мышечного тонуса при сохраненном объеме движений в суставе(ах).

**Пульсоксиметрия** – метод, позволяющий определить содержание кислорода в крови и частоту пульса в минуту.

**Сердечная недостаточность** – снижение способности сердца обеспечивать насосную функцию. Бывает острой и хронической.

**СиПАП** (от англ. Constant Positive Airway Pressure, СРАР, – постоянное положительное давление в дыхательных путях) – индивидуальный медицинский аппарат для автоматизированной длительной вспомогательной интраназальной вентиляции легких постоянным положительным давлением, применяемый пациентом во время ночного сна. Представляет собой небольшой компрессор, который подает постоянный поток воздуха под определенным давлением в дыхательные пути через гибкую трубку и герметичную носовую или рото-носовую маску. Таким образом, он не дает дыхательным путям смыкаться и блокировать поступление воздуха (и необходимого организму кислорода). В результате исключается риск внезапной смерти от отсутствия воздуха в дыхательных путях, а также обеспечивается нормальный сон.

**Сколиоз** – трехплоскостная деформация позвоночника.

**Субмаксимальный режим нагрузки** – режим, для которого характерны отсутствие одышки, чувства утомления и боли в мышцах.

**Электромиография** (ЭМГ, электронейромиография, ЭНМГ, миография – от *мио* – мышцы и *графо* – пишу) – метод исследования биоэлектрических потенциалов, возникающих в скелетных мышцах человека и животных при возбуждении мышечных волокон; регистрация электрической активности мышц.

## 1. Краткая информация

### 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Проксимальная спинальная мышечная атрофия (СМА) 5q — тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации  $\alpha$ -мотонейронов периферических рогов спинного мозга [1].

### 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Развитие проксимальной СМА 5q обусловлено мутациями в гене *SMN1* (от англ. — *survival motor neuron*), кодирующем белок выживаемости мотонейронов. Ген *SMN1* картирован на хромосоме 5 в локусе 5q12.2-q13.3 и имеет центромерную копию (*SMN2*). Оба гена состоят из 9 экзонов (1, 2a, 2b, 3–8) и различаются 5 нуклеотидами в последовательности ДНК [1, 2]. Критической точкой является замена цитозина на тимин в экзоне 7 гена *SMN2* (с. 840C>T), создающая сайт связывания для репрессора сплайсинга. Вследствие этого различия в нуклеотидной последовательности основной транскрипт гена *SMN2* не содержит экзона 7 и является функционально неполноценным [3]. Однако ген *SMN2* также продуцирует полноразмерный функциональный белок, но в относительно малых количествах (до 10 %).

К возникновению проксимальной СМА приводят мутации в теломерной копии гена (*SMN1*). Основным типом мутаций в этом гене являются гомозиготные делеции экзонов 7 или 7–8, которые выявляются у 95 % пациентов. Остальные 5 % пациентов являются компаунд-гетерозиготами по делеции в 1 копии гена *SMN1* и точковой мутации в другой, крайне редко — компаунд-гетерозиготами по 2 минорным мутациям [4]. Мутации гена *SMN2* не могут быть причиной СМА, однако число его копий на сегодня является основным модификатором заболевания. Приблизительно у 80 % людей в популяции наблюдается 1–2 копии. Для 5–10 % здоровых людей описаны случаи делеции гена *SMN2* в гомозиготном состоянии. У пациентов со СМА разнообразие числа копий гена *SMN2* гораздо больше и может варьировать от 1 до 6 копий. То небольшое количество функционального белка, продуцируемого центромерной копией гена *SMN*, способно смягчать тяжесть течения заболевания у пациентов, имеющих увеличенное число копий гена *SMN2* [5–8].

Продуктом гена *SMN* является белок, состоящий из 294 аминокислотных остатков, с молекулярным весом 38 кДа. Белок функционирует как в ядрах, так и в цитоплазме. В ядрах белок SMN локализуется в сфероподобных структурах, называемых гемами, ассоциированных с тельцами Кахала, вовлеченных в метаболизм РНК. Белок SMN играет важную роль в сплайсинге пре-рРНК и биогенезе малых ядерных рибонуклеопротеинов, в генной экспрессии на уровне

транскрипции, а также участвует в аксональном транспорте мРНК в  $\alpha$ -мотонейронах [9].

Снижение уровня белка SMN приводит к аксональным дефектам двигательных нейронов, включая усечение и/или чрезмерное разветвление аксонов, замедление роста, нарушениям в нервно-мышечных синапсах (накоплению нейрофиламентов в пресинаптических терминалах, формированию незрелых постсинаптических терминалей) и функциональным аномалиям, нарушению процесса эндоцитоза [10, 11].

*Модификаторы клинического течения заболевания.* Клиническое разнообразие проксимальной СМА 5q может объясняться наличием модифицирующих факторов. Модификаторы можно разделить на 2 основные группы: влияющие на уровень белка SMN и, соответственно, не оказывающие влияния на количество белка SMN.

- Факторы, влияющие на уровень белка SMN. На сегодня основным модифицирующим фактором СМА считается ген *SMN2* — число его копий и различные внутригенные варианты. Имеются данные о корреляции тяжести течения заболевания и числа копий гена *SMN2* [12]. Чем больше копий гена *SMN2*, тем, как правило, менее выражены клинические симптомы СМА. Однако установление типа СМА только на основании числа копий гена *SMN2* недопустимо и проводится врачом на основании всей совокупной информации о заболевании у конкретного пациента [12]. Еще один модифицирующий фактор СМА, связанный непосредственно с центромерной копией гена *SMN*, — однонуклеотидная замена с.859G>C в экзоне 7 гена *SMN2*, которая приводит к образованию нового энхансер-связывающего сайта сплайсинга, результатом чего является включение в транскрипт с гена *SMN2* экзона 7. Данный вариант ассоциирован с увеличением в крови количества полноразмерного белка SMN у пациентов со СМА II–III [13].

Другие факторы, влияющие на уровень белка SMN, приведены в таблице 1.

Однако влияние большинства из этих факторов оценивалось *in vitro*. В живом организме механизмы взаимодействия намного сложнее и требуют глубокого изучения.

- Факторы, не влияющие на уровень белка SMN. Модификаторов, не ассоциированных с геном *SMN* и его продуктом, также очень много. С каждым годом открывается все больше механизмов. В последнее время интерес прикован к ряду белков, улучшающих процесс эндоцитоза в синапсах, так как недавно было установлено, что именно эндоцитоз является одним из ключевых нарушаемых механизмов при СМА. Эти белки представлены пластином 3 (PLS3) и коронином (CORO1C) [14], нейрокальцином дельта (NCALD) [15] и кальцийневриноподобным белком (CHP1) [16].

Таблица 1. Дополнительные факторы, влияющие на уровень белка SMN

Группа факторов	Фактор	Эффект
Сплайсинг-регулирующие факторы	Tra2 $\beta$	↑ увеличивает включение экзона 7; ↓ приводит к экзон-скиппингу экзона 7
	SF2/ASF	↑ увеличивает включение экзона 7
	hnRNPA1	↑ ингибирует включение экзона 7 гена <i>SMN2</i>
Факторы, регулирующие транскрипцию	CREB1	↑ увеличивает транскрипцию белка SMN
	STAT3	↑ способствует росту аксонов
	IRF-1	↑ увеличивает уровень белка SMN
	PRL	↑ увеличивает продолжительность жизни у тяжелых СМА-мышей
	Метилирование промоторной области гена <i>SMN2</i>	↑ снижает уровень экспрессии гена <i>SMN2</i>
Стабилизация мРНК	U1A	↑ уменьшает уровень белка SMN
	HuR/p38	↑ увеличивает продолжительность жизни у тяжелых СМА-мышей
Факторы, влияющие на посттрансляционную модификацию	PKA	↑ ингибирует деградацию белка SMN
	GSK3	↓ умеренно увеличивает выживаемость
Экзогенные факторы	Голодание	↓↓↓ оказывает положительное влияние на выживаемость
	Гипоксия	↓↓↓ увеличивает уровень полноразмерного белка SMN. Дыхательная поддержка улучшает симптоматику
	Оксидативный стресс	↓↓↓ усиливает прогрессирование болезни

**Примечание.** ↑/↓ – степень влияния на уровень белка SMN.

Особый интерес представляет метилирование ДНК как наиболее стабильная модификация, изменяющая характер экспрессии генов. Была выявлена связь метилирования ряда генов (*SLC23A2*, *NCOR2*, *DYNC1H1*), которые могут быть вовлечены в патогенез СМА, с тяжестью заболевания [17–19].

### 1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность проксимальной СМА составляет 1 на 6–10 тыс. новорожденных [20]. Данные по распространенности заболевания в РФ отсутствуют. Частота носительства заболевания – 1/40–1/50 в популяции в целом [21, 22]. По данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», частота носительства мутации в гене *SMN1* в России – 1/36 человек и расчетная частота рождения ребенка со СМА I на 5184 новорожденных [23].

### 1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)

G12.0 Детская спинальная мышечная атрофия, I тип [Верднига–Гоффмана]

G12.1 Другие наследственные спинальные мышечные атрофии

### 1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая классификация заболевания основывается на возрасте дебюта, тяжести течения заболевания и продолжительности жизни (табл. 2) [20].

### 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Проксимальная СМА 0, или врожденная СМА с послеродовой асфиксией, – наиболее тяжелый вариант течения заболевания. На 30–34 нед беременности отмечают малоподвижность плода. После рождения движения практически отсутствуют, наличие контрактур, трудности с глотанием и дыханием – без обеспечения дыхательной поддержки ребенок погибает [24].

Проксимальная СМА I, или болезнь Верднига–Гоффмана, возникает в возрасте до 6 мес и характеризуется тяжелой мышечной слабостью. Больные дети не способны держать голову, переворачиваться, сидеть без поддержки. Проксимальная, симметричная мышечная слабость, отсутствие моторного развития и мышечная гипотония являются основными клиническими признаками СМА I. Часто отмечают наличие контрактур в коленных и лучезапястных суставах, реже – в локтевых. В неонатальном периоде или в течение первых 3 мес жизни дети со смертельным прогнозом испытывают трудности с сосанием и глотанием и часто демонстрируют диафрагмальное дыхание. Сама диафрагма не вовлекается в патологический процесс до последней



Таблица 2. Клиническая классификация проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q\*

Тип СМА	Возраст дебюта	Ожидаемая продолжительность жизни	Двигательные навыки**
СМА 0	внутриутробно	до 6 мес	Нет
СМА I (OMIM#253300)	до 6 мес	до 2-х лет	Неспособность держать голову, переворачиваться, сидеть без поддержки
СМА II (OMIM#253550)	6–18 мес	70 % доживают до 25 лет	Способность сидеть без поддержки
СМА III (OMIM#253400)	старше 18 мес	10–40 лет после манифестации	Способность стоять и ходить без поддержки

\*существует и СМА IV, но при этом типе заболевание манифестирует во взрослом возрасте;

\*\*при естественном течении заболевания.

стадии течения заболевания. Нарушения глотания могут приводить к аспирационной пневмонии и летальному исходу. У пациентов наблюдаются фасцикуляции мышц языка и постуральный тремор пальцев. Большинство больных детей со СМА I без медицинского сопровождения и особого ухода погибает в возрасте до 2 лет [25].

Проксимальная СМА II, или хроническая СМА (болезнь Дубовица), имеет более позднее начало (в возрасте 6–18 мес) и менее тяжелое течение. Такие дети сохраняют способность сидеть и удерживать голову самостоятельно. У пациентов со СМА II наблюдаются фасцикуляции мышц языка, тремор пальцев вытянутых рук, фасцикулярные и фибриллярные подергивания мышц проксимальных отделов конечностей, выраженный сколиоз, слабость межреберной мускулатуры, диафрагмальное дыхание. У детей возникают трудности при кашле и глубоком дыхании во время сна для поддержания нормального уровня кислорода и диоксида углерода [26, 27]. Развиваются и прогрессируют скелетные деформации. Характерны также плохой сон ночью, усталость после ночного сна, сонливость в дневное время, возможно развитие утренней гипертензии, (те же изменения, но в более старшем возрасте, развиваются при СМА III).

Начало проксимальной СМА III (юношеская форма), или болезни Кугельберга–Веландер, варьирует от 18 мес и до юношеского возраста. Пациенты со СМА III сохраняют способность передвигаться самостоятельно, но могут часто падать или испытывать трудности при подъеме и спуске по лестнице, беге, наклоне, подъеме из положения сидя. Нижние конечности при данном типе заболевания поражены сильнее, чем верхние. У пациентов со СМА III также сохраняется тремор пальцев вытянутых рук [26–28].

При всех типах СМА могут поражаться основные группы дыхательных мышц, включая мышцы вдоха и выдоха и бульбарную мускулатуру, при этом степень поражения и механизмы, ведущие к нарушению дыхания, могут различаться в зависимости от типа СМА и стадии заболевания. Первоначально гиповентиляция, обусловленная нарушением дыхания, развивается во сне, но потом и в дневное время. Гиповентиляция

во сне приводит к развитию апноэ. Нарушения дыхания — основная причина возникновения осложнений и смертности пациентов со СМА I и СМА II, кроме того, они также могут развиваться у небольшой доли пациентов со СМА III.

При всех типах СМА может выявляться кардиологическая патология (нарушения ритма сердца, кардиомиопатия и т.д.).

## 2. Диагностика

### 2.1. Жалобы и анамнез

Основные жалобы и анамнез описаны в разделе «1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)». Ниже приведены жалобы, требующие отдельного уточнения.

- **Рекомендуется** уточнить жалобы на храп и частые пробуждения во сне, утренние головные боли, сонливость в течение дня у родителей пациентов со СМА 5q старшего возраста для ранней диагностики гиповентиляции и апноэ сна [29].  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).
- **Рекомендуется** уточнять частоту инфекционных заболеваний и антибиотикотерапии за последние 6–12 мес (в зависимости от кратности наблюдения) у родителей пациентов со СМА 5q для адекватной оценки соматического статуса пациентов [30].  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).
- **Рекомендуется** уточнять жалобы на нарушения глотания жидкости и/или твердой пищи, ощущение застревания пищи в горле во время глотания, кашель или поперхивание до, во время или после глотания, наличие хриплого или «влажного» голоса после акта глотания, а также влияние процесса приема пищи на качество жизни у родителей пациентов со СМА 5q для исключения дисфагии [20].  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

### 2.2. Физикальное обследование

Клиническое обследование СМА включает проведение физикального осмотра с акцентом на костно-мышечную

систему и выявление связанных с ней функциональных нарушений. Выбор используемых обследований будет зависеть от аспектов, которые более актуальны для каждой степени тяжести. Данные физикального обследования описаны разделе «1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)». Ниже отражены особенности физикального обследования.

- **Рекомендуется** оценка физического развития (измерение массы тела и роста) в динамике пациенту со СМА 5q для оценки нутритивного статуса [31]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** у пациентов со СМА часто отмечаются изменения в нутритивном статусе. У лежачих пациентов и пациентов с дисфагией повышается риск недостаточности питания. Сидячие и ходячие пациенты подвержены риску избыточной массы тела/ожирению в связи со снижением энергозатрат из-за уменьшения активности при утрате способности к ходьбе. После установления диагноза СМА всем пациентам рекомендуется контролировать рост и массу тела с периодичностью не менее 1 раза в 3–6 мес у детей младшего возраста и ежегодно у детей старшего возраста и чаще по показаниям.

- **Рекомендуется** оценка функции жевания и глотания пациенту со СМА 5q для исключения дисфагии [20, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** отдельное внимание при осмотре уделяется возможным нарушениям глотания при кормлении – снижению и отсутствию глоточного и небного рефлексов, ослабленному сосанию у маленького ребенка, трудностям с жеванием и проглатыванием пищи, увеличению длительности ее приема, наличию контрактуры челюстного сустава.

- **Рекомендуется** клиническая оценка дыхания пациенту со СМА 5q для исключения наличия дыхательных нарушений [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** периодичность проведения оценки и мониторинга дыхательных функций зависит от клинического состояния и степени прогрессирования болезни у каждого больного. Частота проведения оценки составляет в среднем 1 раз в 3–6 мес у нетяжелых пациентов со СМА II и III. Дыхательные функции оцениваются реже у пациентов, способных к самостоятельному передвижению, в стабильном состоянии, с большей частотой – у лежачих пациентов, с нестабильным течением заболевания. С частотой 1 раз в 3 мес может проводиться оценка дыхания у пациентов, получающих инвазивную вентиляцию легких. Для детей, находящихся на неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), желательно проводить оценку 1 раз в месяц.

При СМА I, если ребенок не находится на НИВЛ, дыхательные нарушения могут нарастать очень быстро, и иногда требуется еще более частая их оценка. Оценка включает определение цвета кожных покровов, эффективности откашливания, частоты дыхания, измерение окружности грудной клетки, определение экскурсии грудной клетки, признаков дисфункции дыхательной мускулатуры (наличие парадоксального дыхания, использование вспомогательной дыхательной мускулатуры).

- **Рекомендуется** осмотр позвоночника пациенту со СМА 5q для исключения сколиоза и кифоза [34, 35]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** при всех формах СМА развиваются скелетные деформации. Искривление позвоночника с пониженным мышечным тонусом непрерывно прогрессирует на протяжении всей жизни. Также у большинства пациентов развивается кифоз грудного отдела позвоночника разной степени выраженности.

- **Рекомендуется** оценка функционального двигательного статуса по релевантным функциональным шкалам и временным тестам пациенту со СМА 5q для определения его исходного статуса, а также для мониторинга двигательных функций и для оценки эффективности патогенетической терапии [36–39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** шкалы приведены в Приложении Г. Желательно, чтобы оценку по шкалам проводили сертифицированные специалисты регулярно каждые 6 мес проводить обследования, если нет особых обстоятельств, требующих другой частоты наблюдения. Динамическое обследование ребенка по специальным шкалам особенно важно при оценке эффективности получаемой таргетной терапии. При отсутствии сертифицированного специалиста желательно направить пациента в тот центр, где такие специалисты есть.

- **Рекомендуется** оценить потребление и выведение из организма микроэлементов (особенно кальция) и витаминов (например, витамина D), пациентам со СМА 5q с нарушениями нутритивного статуса для контроля за состоянием костной ткани [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** установление типа СМА 5q на основании клинической картины заболевания в соответствии с классификацией всем пациентам с подтвержденным (клинически и/или генетически) диагнозом для определения прогноза заболевания [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** типы СМА 5q (СМА I, СМА II и СМА III) см. в разделе «1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)».

### 2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *SMN1* всем пациентам с подозрением на СМА 5q с целью выявления делеции экзонов 7 или 7–8 и молекулярно-генетического подтверждения диагноза [40].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** «золотым стандартом» молекулярно-генетического исследования при СМА 5q является количественный анализ – анализ числа копий генов *SMN1* и *SMN2*. Данное исследование проводится методами ПЦР в реальном времени или количественного MLPA-анализа. Диагноз подтверждается при обнаружении делеции экзонов 7 или 7–8 в гомозиготном состоянии (т. е. в обеих копиях гена).

**Не рекомендуется** использовать ПЦР-ПДРФ-анализ и другие качественные методы исследования как метода выбора пациентам с подозрением на СМА 5q с целью подтверждения диагноза [41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- **Рекомендуется** выполнять поиск точечных мутаций в гене *SMN1* методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру пациентам с выявленной делецией в гетерозиготном состоянии с целью установления диагноза [42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** наличие делеции в гетерозиготном состоянии определяется как наличие одной копии гена *SMN1*. Обнаружение патогенной мутации во 2-й копии гена *SMN1* подтверждает диагноз СМА.

- **Не рекомендуется** установление диагноза СМА 5q пациентам с отсутствием делеции экзонов 7 или 7–8 гена *SMN1* [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** отсутствие делеции экзонов 7 или 7–8 гена *SMN1* определяется как наличие 2 и более копий гена *SMN1* методами ПЦР в реальном времени или количественного MLPA-анализа. В случае кровнородственных браков рекомендуется провести поиск точечных мутаций в гене *SMN1* методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру даже в случае отсутствия делеции экзонов 7 или 7–8 гена *SMN1*.

- **Рекомендуется** определение числа копий гена *SMN2* у пациента с подтвержденным генетическим диагнозом СМА 5q для определения прогноза течения болезни [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** необходимо помнить, что тип СМА у конкретного пациента не может быть установлен по числу копий гена *SMN2*, он определяется только клинически. Рекомендуется учитывать число копий

гена *SMN2* при прогнозе течения заболевания, поскольку это важный фактор, определяющий тяжесть клинической картины. Рекомендуется оговаривать при консультировании пациентов и их семей, что, несмотря на сильную связь количества копий *SMN2* с прогнозом, имеются исключения.

- **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *SMN1* родителям пациента с генетическим подтверждением наличия СМА 5q количественными методами (ПЦР в реальном времени или MLPA-анализом) для прогноза деторождения [44].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

**Комментарии:** молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *SMN1* также показано родителям умершего ребенка с предположительным диагнозом СМА и отсутствием его биологического материала для ДНК-диагностики, в повторных браках родителей больных детей – их новым супругам (если планируется деторождение), супругам взрослых пациентов со СМА при планировании деторождения; близким родственникам (сibsы пациентов и sibsы родителей пациентов) для прогноза их потомства; донорам спермы и яйцеклеток при экстракорпоральном оплодотворении. Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *SMN1*, как и при ряде других частых аутосомно-рецессивных болезней, рекомендуется при планировании беременности в кровнородственных браках. Необходимо информировать родителей детей с молекулярно верифицированным диагнозом), а также пары, в которых каждый из партнеров является подтвержденным гетерозиготным носителем делеции 7 или 7–8 экзонов гена *SMN1*, о возможности проведения пренатальной (во время беременности) или предимплантационной (с использованием экстракорпорального оплодотворения) ДНК-диагностики (см. раздел «5. Профилактика»).

- **Не рекомендуется** исключать диагноз СМА у пациентов с нетипичной клинической картиной СМА 5q на основании умеренно повышенной активности креатинкиназы [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** уровень КФК обычно нормален или повышен незначительно, тем не менее описаны единичные случаи с высоким (в 10 раз) повышением уровня активности фермента. Таким образом, повышение уровня фермента не обязательно исключает диагноз СМА.

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом СМА 5q, особенно пациентам со СМА I, исследование кислотно-основного состояния и газов крови для оценки степени компенсации дыхательных нарушений и определения тактики респираторной поддержки [46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

**Комментарии:** изменения в кислотно-основном равновесии возникают на далеко зашедших стадиях дыхательной недостаточности. Желательно для своевременной диагностики использовать более информативные инструментальные методы исследования (капнометрию и др. — см. ниже). Декомпенсация дыхательных нарушений констатируется при наличии гиперкапнии и ацидоза.

- **Рекомендуется** всем пациентам с установленным диагнозом СМА 5q определение содержания глюкозы в крови для исключения гипогликемии [47]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

**Комментарии:** при наличии признаков кетоацидоза дополнительно показано определение кетоновых тел.

- **Рекомендуется** исследование уровня 25-ОН витамина D в крови всем пациентам с установленным диагнозом СМА 5q для исключения возможных нарушений его обмена и последующей коррекции [20]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** существует консенсус по поводу необходимости проведения данного исследования по меньшей мере 1 раз в год.

## 2.4. Инструментальные диагностические исследования

### 2.4.1. Инструментальные исследования для диагностики СМА 5q

- **Рекомендуется** игольчатая ЭМГ и стимуляционная ЭНМГ (одновременно) пациентам с развитием симптомов проксимальной мышечной слабости, с отсутствием или снижением сухожильных рефлексов после 18 мес (характерно для СМА III), а также при более раннем развитии этих симптомов, но без типичных клинических проявлений СМА I и II с целью установления диагноза [48, 49]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

**Комментарии:** при обследовании пациентов со СМА должны применяться игольчатая ЭМГ и стимуляционная ЭНМГ. Стимуляционная ЭНМГ позволяет оценить ответ мотонейронов спинного мозга при исследовании F-волн. При стимуляционной ЭНМГ определяются изменения F-волн: появление гигантских F-волн, парных и повторных F-волн, или рассыпанных F-волн, или их отсутствие (блоки F-волн). Скорости проведения импульса и амплитуды M-ответов по периферическим двигательным волокнам могут быть как нормальными, так и немного сниженными за счет вторичных аксональных изменений. Игольчатая ЭМГ позволяет исследовать конкретную мышцу и определить степень денервационной активности. При игольчатой ЭМГ характерно: увеличение амплитуды интерферен-

ционной кривой, разреженность интерференционной кривой, появления различных потенциалов спонтанной активности, складывающихся в так называемый «ритм частокола» [49].

- **Рекомендуется** МРТ мышечной системы пациентам с проксимальной мышечной гипотонией и мышечной слабостью, не имеющим генетического подтверждения диагноза, с целью дифференциальной диагностики СМА 5q и других нервно-мышечных заболеваний [50].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

**Комментарии:** МРТ мышц выявляет жировое замещение мышечной ткани. Визуализируется характерный паттерн поражения — гипертрофия и относительная сохранность *m. adductor longus* (длинной головки аддуктора), который является довольно специфичным для СМА. Однако специфический паттерн поражения проявляется на поздней стадии заболевания, в самом начале заболевания и у маленьких детей выявить его довольно трудно.

- **Рекомендуется** биопсия мышцы пациенту с атипичным вариантом СМА, если диагноз СМА 5q не подтвержден генетически, с целью дифференциального диагноза СМА 5q и других нервно-мышечных заболеваний [51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

- **Рекомендуется** патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала мышечной ткани с применением иммуногистохимических методов пациенту с атипичным вариантом спинальной мышечной атрофии, если диагноз СМА 5q не подтвержден генетически, с целью дифференциального диагноза [51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

**Комментарии:** при морфологическом исследовании биоптата мышц у пациентов со СМА выявляются неспецифические признаки пучковой атрофии и группировки мышечных волокон. Большинство увеличенных мышечных волокон относятся к СМА I. Все иммуногистохимические маркеры будут нормальными. Ультраструктурные изменения также будут неспецифическими.

### 2.4.2. Инструментальные исследования для диагностики кардиологических осложнений СМА 5q

- **Рекомендуется** регистрация ЭКГ всем пациентам со СМА 5q с частотой 1 раз в год, а также перед оперативным ортопедическим вмешательством для исключения нарушений ритма сердца [52].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

**Комментарии:** у пациентов со СМА I превалируют врожденные структурные нарушения (дефекты перегородок, дефекты выносящих трактов). У пациентов

с менее тяжелыми формами СМА превалируют приобретенные нарушения ритма, наиболее часто — нарушения инициации ритма. При появлении жалоб или клинической симптоматики поражения сердечно-сосудистой системы вопрос кратности наблюдений решается индивидуально у каждого пациента.

- **Рекомендуется** ЭхоКГ пациенту с установленным диагнозом СМА 5q не реже 1 раза в год для исключения или оценки степени тяжести и мониторинга врожденной или приобретенной патологии сердца [53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

**Комментарии:** врожденные пороки сердца иногда встречаются при СМА I. Кардиомиопатия чаще наблюдается у пациентов со СМА I и II и протекает по типу дилатационной. В тяжелых случаях может развиваться классическая картина легочной гипертензии (одышка, цианоз, гемодинамические нарушения вплоть до отека легких из-за сдавления расширенными правыми отделами левого желудочка и снижения эвакуаторной способности левого желудочка). ЭхоКГ также рекомендована пациентам с менее тяжелыми формами СМА 5q при наличии клинических симптомов, а также всем пациентам СМА 5q в качестве обследования перед хирургическим вмешательством.

#### 2.4.3. Инструментальные исследования для диагностики осложнений СМА 5q со стороны опорно-двигательной системы

- **Рекомендуется** рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника пациенту с диагнозом СМА 5q старше 6 лет с частотой 1 раз в год для исключения остеопороза. Также рекомендуется проведение этого исследования при подготовке к ортопедическому хирургическому вмешательству [54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

**Комментарии:** при обнаружении остеопороза в поясничном отделе позвоночника показана рентгеноденситометрия всего тела. Для пациентов со СМА характерна высокая частота переломов и остеопении. Данные риски обусловлены не только мышечной слабостью и низкой подвижностью пациентов, но и тем, что ген *SMN* играет определенную роль в метаболизме костной ткани [54].

- **Рекомендуется** рентгенография позвоночника, специальные исследования и проекции с измерением угла Кобба пациенту со СМА 5q с нарушением осанки и/или видимыми деформациями грудной клетки и позвоночника для исключения кифосколиоза и определения дальнейшей ортопедической тактики ведения пациента [55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

**Комментарии:** рентгенография позвоночника (шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника с захватом таза и тазобедренных суставов) выполняется в переднезадней и боковой проекциях. Исследование проводится в наиболее возможном вертикальном положении пациента, принимаемом независимо от вспомогательных устройств (т. е. сидя у детей, которые могут сидеть самостоятельно, стоя при СМА III, лежа — у лежачих пациентов) для определения и количественной оценки степени деформации позвоночника как во фронтальной, так и в сагиттальной плоскостях. Рентгенография тазобедренных суставов необходима при клинической манифестации признаков, так как у пациентов со СМА распространена нестабильность тазобедренного сустава [53]. Рентгенография позвоночника проводится пациентам со СМА I и II со сколиозом  $>20^\circ$  (рентгенография позвоночника в прямой проекции в положении сидя и лежа) 1 раз в 6 мес, и затем ежегодно после полного развития скелета для контроля за динамикой кифосколиоза и определения дальнейшей ортопедической тактики ведения пациента. При отдельных показаниях (появление новых клинических проявлений патологии и их отрицательная динамика) исследование проводится чаще. При этом частота осмотров должна быть определена профильным специалистом или мультидисциплинарным консилиумом.

#### 2.4.4. Инструментальные исследования для диагностики осложнений СМА 5q со стороны дыхательной системы

- **Рекомендуется** прицельная рентгенография органов грудной клетки всем пациентам со СМА 5q как минимум раз в 2 года для исключения ателектазов [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** проведение капнометрии пациентам со СМА I типа для определения наличия и оценки гиповентиляции [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** для лежачих пациентов это обследование должно проводиться 1 раз в 3 мес, для менее тяжелых пациентов — реже.

- **Рекомендуется** чрескожный мониторинг парциального давления кислорода во время ночного сна в стационарных условиях пациентам со СМА I 5q, а также у пациентов со СМА II при минимальных подозрениях для выявления ночной гиповентиляции и обструктивного апноэ сна [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** использование оксиметрии в качестве единственного способа мониторинга ночной гиповентиляции считается допустимым, когда нет возможности выполнять капнографию. В норме показатели

сатурации находятся в пределах 95–100 %. При SpO<sub>2</sub> ниже 90 % необходимо принять неотложные меры. Сатурация между 94–90 % считается пограничной. Пациентам с гиповентиляцией рекомендовано иметь дома пульсоксиметр.

- **Рекомендуется** исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков пациентам со СМА 5q старше 5 лет для определения степени тяжести дыхательных нарушений и выбора вида респираторной поддержки [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** рекомендуется выполнять исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков пациентам со СМА старше 5 лет, способным выполнить данное исследование, 1 раз в 6 мес для СМА II и 1 раз в 12 мес для СМА III. Самый лучший и простой параметр для отслеживания силы дыхательной мускулатуры у детей со СМА (способных выполнить исследование) – это ФЖЕЛ. Пациенты со снижением ФЖЕЛ от 20 до 50 % от должного подвержены повышенному риску легочных осложнений, а пациенты с ФЖЕЛ <20 % – еще более высокому риску. Для пациентов с ФЖЕЛ >60 % характерен низкий риск ночной гиповентиляции. Исследование влияния функции дыхательной мускулатуры, в том числе на максимальное давление вдоха, назальное респираторное давление или максимальное давление выдоха, не дает достаточной или дополнительной информации при сравнении с ФЖЕЛ у пациентов со СМА.

- **Рекомендуется** кардиореспираторный мониторинг (дистанционное наблюдение за показателями частоты сердечных сокращений и дистанционное наблюдение за функциональными нарушениями показателей внешнего дыхания) в стационаре всем пациентам со СМА I и пациентам со СМА II старше 5 лет со снижением форсированного выдоха на 45 % и более 1 раз в 6 мес для контроля над прогрессированием дыхательных нарушений [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** на конец 2019 г. исследование доступно для пациентов, находящихся в специализированных по нервно-мышечным заболеваниям неврологических отделениях. Конечно, желательно внедрение этого метода и в других неврологических отделениях, и в помощь на дому. При невозможности проведения кардиореспираторного мониторинга можно воспользоваться более простым, но менее специфичным методом ночной пульсоксиметрии.

- **Рекомендуется** проведение полисомнографии пациентам со СМА 5q, если есть подозрение на наличие гиповентиляции для уточнения ее характера и исключения сонных апноэ [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** пациенты со СМА подвержены нарушению дыхания во сне, наиболее часто – гиповентиляции из-за уменьшения дыхательного объема, нарушения работы диафрагмы, снижения функции межреберных и вспомогательных мышц. Также отмечается обструктивный синдром из-за слабости мышц гортани и глотки, обуславливающий предрасположенность к коллапсу дыхательных путей.

## 2.5. Иные диагностические исследования

Консультации специалистов могут оказываться пациентам на разных этапах оказания медицинской помощи, в том числе в период диагностики заболевания.

- **Рекомендуется** прием (осмотр и консультация) врача-невролога первичный всем пациентам с подозрением на наличие СМА 5q с целью подтверждения диагноза [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** если врач-невролог подтверждает вероятность наличия болезни, он должен направить ребенка на генетическое обследование.

- **Рекомендуется** прием (осмотр и консультация) врача-невролога повторный всем пациентам с подозрением на наличие СМА 5q, прошедшим дополнительные обследования (в том числе генетическую диагностику) с целью подтверждения диагноза [20].
- Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** прием (осмотр и консультация) врача-генетика первичный пациентам с подозрением на наличие СМА 5q, если они направлены на консультацию врачом-педиатром или врачом-неврологом с целью подтверждения диагноза [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** первым специалистом, к которому врач-педиатр направит пациента, может оказаться не врач-невролог, а именно врач-генетик.

- **Рекомендуется** прием (консультация) врача травматолога-ортопеда первичный пациенту с подтвержденным диагнозом СМА 5q для оценки наличия скелетных деформаций, функциональных возможностей ребенка, необходимости и объема ортезирования [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** осмотр специалиста включает оценку объема движений в суставах и наличия искривлений позвоночника, а также оценку мышечной силы и функциональных возможностей по каждой конечности и суставу. Решаются вопросы необходимого ортезирования.

- **Рекомендуется** прием (консультация) врача травматолога-ортопеда повторный пациенту с подтвержденным диагнозом СМА 5q для оценки

прогрессирования скелетных деформаций, выбора технологий ортезирования и постурального контроля, а также для решения вопроса о показаниях к хирургическому ортопедическому лечению [20].  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** прием (осмотр и консультация) врача-пульмонолога первичный пациенту с подтвержденным диагнозом СМА 5q с целью обнаружения дыхательных нарушений и определения тактики респираторной поддержки [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** врач-пульмонолог определяет, нужны ли пациенту дополнительные обследования и какие именно (анализ газового состава крови, рентгенография грудной клетки, кардиореспираторный мониторинг, спирометрия).

- **Рекомендуется** прием (осмотр и консультация) врача-пульмонолога повторный пациенту с подтвержденным диагнозом СМА 5q с целью обнаружения дыхательных нарушений и определения дальнейшей тактики респираторной поддержки [57].  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный пациенту со СМА 5q при наличии соответствующих жалоб (см. раздел «2.1. Жалобы и анамнез») для назначения обследования и течения [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога повторный пациенту со СМА 5q при наличии соответствующих жалоб (см. раздел «2.1. Жалобы и анамнез») для диагноза осложнений и определения эффективности лечения [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациенту со СМА 5q, который имеет нарушения нутритивного статуса или угрозу развития недостаточного или избыточного питания, с целью диетической коррекции [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный пациенту со СМА 5q с нарушением нутритивного статуса для оценки эффективности диеты [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** первичный прием (осмотр, консультация) врача – детского кардиолога пациенту со СМА 5q при обнаружении патологических изменений при ЭКГ и эхоэнцефалоскопия для назначения терапии [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** повторный прием (осмотр, консультация) врача – детского кардиолога пациенту со СМА 5q, которому было назначено лечение, с целью оценки его эффективности [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуются** первичные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь детям со СМА 5q, при наличии показаний для определения объема необходимой паллиативной помощи [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** консультация относительно паллиативной помощи может оказываться на всех этапах ведения пациента со СМА: при постановке диагноза, во время принятия ключевых терапевтических решений, при возникновении жизнеугрожающих состояний, а также в терминальной фазе заболевания.

- **Рекомендуются** повторные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь детям со СМА 5q, при наличии показаний для определения объема необходимой паллиативной помощи и оценки ее эффективности [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК пациенту со СМА 5q для определения объема и плана реабилитации [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** повторный прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК пациенту со СМА 5q для оценки эффективности реабилитации и определения тактики дальнейшего лечения [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** первичный прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта пациенту со СМА 5q для определения тактики физиотерапевтического лечения [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** повторный прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта пациенту со СМА 5q для определения тактики физиотерапевтического лечения [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

### 3. Лечение

#### 3.1. Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия СМА 5q подразделяется на два направления: патогенетическая терапия, направленная на коррекцию дефицита белка SMN, и симптоматическая терапия (коррекция отдельных симптомов заболевания).

##### 3.1.1. Патогенетическая медикаментозная терапия

Существует несколько подходов к патогенетической терапии: применение антисмыслового олигонуклеотида (препарат нусинерсен), вектора для генной терапии для доставки в клетки гена *SMN1*, модификатора сплайсинга (генетической модификации) гена *SMN2*, увеличивающего экспрессию полноразмерных функциональных белков [56–58]. Препарат на основе антисмыслового олигонуклеотида нусинерсен был зарегистрирован для лечения всех типов СМА в США в декабре 2016 г., одобрен для применения в ЕС в мае и 2017 г., в РФ зарегистрирован в 2019 г. [58, 59].

##### 3.1.1.1. Патогенетическая медикаментозная терапия после манифестации заболевания

- **Рекомендуется** применение препарата нусинерсен всем пациентам с генетически подтвержденным диагнозом СМА 5q с 2 и более копиями гена *SMN2* в качестве основы патогенетической терапии заболевания [60].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** для достижения пациентом лучшего возможного клинического ответа рекомендуется начинать патогенетическую терапию в самый короткий срок после постановки диагноза [61].

##### 3.1.1.2. Патогенетическая медикаментозная терапия до манифестации заболевания

- **Рекомендуется** применение препарата нусинерсен на доклинической стадии СМА 5q пациентам с генетически подтвержденным диагнозом с 2 или 3 копиями гена *SMN2* в качестве основы патогенетической терапии заболевания [62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** применение препарата нусинерсен на доклинической стадии СМА 5q пациентам с генетически подтвержденным диагнозом с 1 копией гена *SMN2* в качестве основы патогенетической терапии заболевания в случае, если у пациента истинная предсимптоматическая стадия [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** решение о терапии пациента со СМА с 1 копией гена *SMN2* на доклинической стадии принимается по усмотрению врача.

- **Рекомендуется** пристальное наблюдение за возникновением симптомов у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СМА 5q с 4 или более копиями гена *SMN2* и применение препарата нусинерсен после манифестации первых признаков заболевания в качестве основы патогенетической терапии [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

##### 3.1.2. Симптоматическая медикаментозная терапия

- **Рекомендуется** прием кальция глюконата и колекальциферола всем пациентам со СМА 5q, если выявлены признаки остеопении или низкая концентрация витамина D в крови, для коррекции снижения плотности костной ткани [20, 64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** прием бисфосфонатов всем пациентам со СМА 5q, если выявлены признаки остеопении или возникают частые переломы, для коррекции снижения плотности костной ткани [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** прием ингибиторов протонного насоса для лечения гастроэзофагеального рефлюкса (омепразол и эзомепразол) всем пациентам со СМА 5q в соответствии с возрастными показаниями, если выявлены признаки соответствующих заболеваний [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** применение бронходилатирующего средства комбинированного ( $\beta_2$ -адреномиметик селективный + м-холиноблокатор) для небулайзерной терапии пациентам со СМА 5q при выявлении бронхоспазма для его ликвидации [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Не рекомендуется** длительное применение муколитических препаратов для небулайзерной терапии, 3 и 7 % гипертонического раствора натрия хлорида у пациентов со СМА 5q из-за отсутствия доказательной базы и в связи с риском усиления секреторной нагрузки [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** использование гипертонического раствора натрия хлорида без терапевтических показаний может привести к разжижению секрета нормальной вязкости и усилению секреторной нагрузки.

- **Не рекомендуется** эмпирический прием антибиотиков пациентам со СМА 5q для предотвращения инфекционных осложнений без наличия особых показаний к антибактериальной терапии [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).



**Комментарии:** в то же время у пациентов со СМА I и часто болеющих пациентов с другими типами СМА с очагами хронической инфекции раннее начало антибиотикотерапии при инфекционных заболеваниях имеет принципиальное значение.

- **Рекомендуются** инъекции ботулинического токсина типа А в слюнные железы пациентам со СМА 5q, страдающим от гиперсаливации, с целью уменьшения степени выраженности этого симптома [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** пациентам с гиперсаливацией также показана санация полости рта [66].

### 3.2. Хирургическое лечение

*Хирургическое лечение пациентов со СМА 5q в основном заключается в выполнении корректирующего инструментального вмешательства на позвоночнике, поскольку использование ортопедических изделий имеет паллиативный характер и не позволяет остановить деформацию. Пациентам также может потребоваться хирургическое вмешательство в связи с болевым синдромом как при патологии опорно-двигательной системы, так и в связи с переломами.*

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность хирургического вмешательства на позвоночнике пациентам со СМА 5q с тяжелым искривлением (угол Кобба для большой кривизны  $\geq 50^\circ$ ) или высокой скоростью прогрессирования ( $\geq 10^\circ$  в год) для сохранения баланса туловища, коррекции деформации грудной клетки и улучшения общего качества жизни [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** при принятии решения о хирургическом вмешательстве рекомендуется учитывать снижение функции дыхания, деформацию ребер, гиперкифоз, влияние на мобильность и функционирование пациента, наклон таза и дисбаланс туловища. Рекомендуется отложить выполнение хирургического вмешательства у детей до 4-летнего возраста [20].

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность использования не препятствующего росту инструментария у пациентов со СМА 5q с незавершенным ростом скелета для стабилизации позвоночника [67].  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).
- **Рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения заднего спондилодеза с использованием технологии динамической фиксации по типу «двойных стержней», полисегментные конструкции с или без фиксации таза в зависимости от вовлечения таза в сколиотический изгиб у пациентов со СМА 5q для исправления скелетных деформаций [68].  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** оставить свободными один или два уровня в среднепоясничном отделе по средней линии у пациентов со СМА 5q при планировании операции на позвоночнике для выполнения люмбальных пункций [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Не рекомендуется** применение систем динамической фиксации с воздействием на позвоночник или ребра (VEPTR, от англ. *Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib*, и его аналоги) у пациентов со СМА 5q с целью коррекции деформации ребер по типу «сложенного зонта» ввиду низкой эффективности этих методов [69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность хирургического лечения нестабильности тазобедренного сустава у пациентов со СМА 5q, страдающих от болевого синдрома, для облегчения боли [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность хирургического лечения контрактур у пациентов со СМА 5q, страдающих от болевого синдрома, для облегчения боли и увеличения объема движений [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность интрамедуллярного или надкостного остеосинтеза у пациентов со СМА 5q на амбулаторной стадии при переломах длинных трубчатых костей, а также у пациентов, не способных самостоятельно ходить, при переломах бедра, для стабилизации отломков и возможностей ранней вертикализации, реабилитации и ускорения консолидации [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** переломы возникают у пациентов со СМА, не способных самостоятельно ходить (ранней и поздней неамбулаторной стадии), при незначительном травматическом воздействии, с низкой нагрузкой на скелет на фоне ограничения вертикализации, остеопороза и возможного дефицита витамина D. При выборе консервативного пути лечения с гипсованием следует избегать длительной иммобилизации.

- **Рекомендуется** устанавливать и осуществлять кормление через гастростому у пациентов со СМА 5q после установления невозможности проглатывания пищи, при большом риске аспирационного синдрома и при нутритивной недостаточности [70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** до установки гастростомы рекомендуется временное кормление через назогастральный или назоюнональный зонд. У пациентов старшего возраста,

у которых возможно проведение спирометрии, до наложения гастростомы рекомендуется определение ФЖЕЛ, которая должна быть не менее 50 % от должноствующей. Возможна и установка гастростомы при более низкой ЖЕЛ, однако риск осложнений будет увеличиваться, по мере снижения показателей спирометрии. Следует помнить, что у пациентов до 7 лет исследование ЖЕЛ и ФЖЕЛ может быть ошибочно вследствие неправильной тактики дыхательного маневра.

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения фундопликации по Ниссену (желательно эндоскопическим способом) пациентам со СМА I 5q одновременно с установкой гастростомы при наличии осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и жизнеугрожающих состояний (апноэ, брадикардия, аспирационная пневмония) [71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** постановка трахеостомы тем пациентам со СМА 5q, у которых неинвазивная вентиляция легких недостаточно эффективна или невозможно подобрать масочный интерфейс, для осуществления инвазивной вентиляции легких [20, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** решение о переходе на трахеостому должно осуществляться с учетом интересов пациента и семьи, клинического статуса, прогноза и будущего качества жизни. Трахеостома не должна накладываться только с целью санации дыхательных путей. Трахеостому ставят тогда, когда ребенок нуждается в НИВЛ дольше 18 ч. Вопрос о вентиляции посредством трахеотомии может быть рассмотрен в случае частых пневмоний у лежачих пациентов, однако следует иметь в виду, что этот подход не всегда приводит к улучшению качества жизни и уменьшению количества госпитализаций. В любом случае, трахеотомия проводится в плановом порядке (не в острых ситуациях). Применение трахеотомии у сидячих пациентов не является оправданным.

### 3.3. Иное лечение

#### 3.3.1. Диетотерапия

- **Рекомендуется** консультация врача-диетолога каждые 3–6 мес пациентам со СМА 5q раннего детского возраста и ежегодно – остальным пациентам для оценки состояния питания [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** расчет калорийности диеты (коррекция калорийности пищи, потребления жидкости, макро- и микроэлементов) пациентам со СМА 5q с нарушениями нутритивного статуса с целью контроля за уровнем питания [73].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** при составлении рациона питания пациентам со СМА 5q оценивается потребность в калориях (с помощью расчета расхода энергии в покое с коррекцией по уровню активности), макро- и микронутриентов и жидкости [73]. Для расчета питания используют общие стандартизованные формулы [74].

- **Рекомендуется** избегать голодания у пациентов со СМА 5q для предупреждения развития метаболических нарушений [75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** у пациентов со СМА могут развиваться метаболические нарушения, особенно при неотложных состояниях: метаболический ацидоз, нарушение обмена жирных кислот, гиперлипидемия, гипер- или гипогликемия, мышечная митохондриальная дисфункция. Нарушенный метаболизм глюкозы отмечен у некоторых пациентов со СМА и ожирением. В случае острых состояний необходимо обеспечить адекватное потребление жидкости, минимизировать длительность голодания. В течение 6 ч предлагается питание, содержащее белки. Рекомендуется контроль уровня электролитов, глюкозы и, при необходимости, проведение коррекции.

- **Рекомендуется** подбор общего положения, а также головы и рук для достижения возможности самостоятельного питания, в том числе с использованием специальных приспособлений, пациентам со СМА 5q для улучшения безопасности и эффективности глотания [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** изменение консистенции пищи в пользу полутвердой пациентам со СМА 5q, страдающим дисфагией, с целью компенсации жевательной слабости и уменьшения продолжительности приема пищи [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** густые жидкости более безопасны в отношении аспирации, чем более текучие. Рекомендуется использование более плотных питательных смесей, желеобразных форм пищи, жидких пюре. Можно использовать специальные загустители жидкости на основе мальтодекстрина промышленного производства.

- **Не рекомендуется** применять рутинно смеси на основе аминокислот или высокого гидролиза белка пациентам со СМА 5q для улучшения нутритивного статуса [76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** преимущество назначения аминокислотной формулы, в отличие от использования интактного белка пациентам со СМА 1-го года жизни, а также детям старше 1 года, получающим питание через назогастральный зонд или гастростому,

не имеющим аллергии к белкам коровьего молока, не является доказанным. Диетические рекомендации основываются на индивидуальной переносимости.

- **Рекомендуется** кормление специальными смесями для энтерального питания пациентов со СМА 5q, получающим кормление через зонд и гастростому, для обеспечения сбалансированности питания по основным пищевым веществам [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** современные смеси для энтерального питания сбалансированы по составу основных пищевых веществ — белков, жиров, углеводов; содержат витамины, макро- и микронутриенты. Различны по калорической плотности — гипо-, нормо- и гиперкалорические — и содержанию белка. Смеси для энтерального питания подбираются индивидуально в зависимости от потребностей.

- **Рекомендуются** смеси, содержащие пищевые волокна, пациентам со СМА 5q, страдающим запорами, для облегчения дефекации [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** для коррекции запоров используется комплексный подход с проведением диетотерапии; при необходимости — лекарственной терапии и механического опорожнения кишечника. При наличии плотного стула перорально назначаются слабительные препараты с осмотическим действием: препараты лактулозы (с периода новорожденности) или макрогола (с 6 мес). Подбор доз препаратов осуществляется индивидуально до достижения клинического эффекта. Продолжительность лечения: от курсового до постоянного приема.

- **Рекомендуется** установка назогастрального зонда пациентам со СМА 5q с нарушениями глотания до установки гастростомы и последующего постоянного кормления через гастростому для профилактики аспирации и обеспечения адекватного питания [73].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

- **Рекомендуется** кормление через назогастральный зонд тяжелобольного пациента со СМА 5q с нарушениями глотания для профилактики аспирации и обеспечения адекватного питания [73].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

### 3.3.2. Респираторная поддержка

*Оценка и поддержка респираторной функции должны иметь наивысший приоритет в ведении пациента со СМА 5q. В последнее время принцип лечения легочных проявлений СМА 5q изменился от реактивного подхода, предусматривающего начало мероприятий по очистке дыхательных путей и их вентиляции только при наличии явных показаний, на профилактический подход с внедре-*

*нием этих методов терапии на более ранних этапах заболевания. План лечебных мероприятий определяется специалистом по респираторной терапии, в отечественной практике это довольно широкий круг разных специалистов — врачи анестезиологи-реаниматологи, врачи-пульмонологи, а также врачи-неврологи и врачипедиатры, ориентированные в вопросах нервно-мышечных заболеваний.*

*Ключевыми проблемами, связанными с дыхательной системой у детей со СМА, являются следующие: нарушения откашливания, приводящее к недостаточной очистке нижних дыхательных путей от секрета, гиповентиляция во время сна; недоразвитие грудной клетки и легких, повторные инфекции, которые усиливают мышечную слабость. Основными путями решения этих задач являются очистка дыхательных путей и НИВЛ. Следует соблюдать основные принципы очищения дыхательных путей:*

- ✓ *ручные и механические вспомогательные средства восстановления кашлевой функции рекомендованы для ежедневного использования у более тяжелых пациентов. Лица, осуществляющие уход за пациентом, должны быть обучены пользоваться этими средствами;*
- ✓ *лица, осуществляющие уход за пациентом, должны также владеть техникой удаления легочного секрета, включая постуральный дренаж, и быть информированы о методах кинезиотерапии грудной клетки (дренирующий массаж);*
- ✓ *данные оксиметрии являются показателем эффективности терапии. Отсосы могут быть полезны для удаления секрета после того, как оказана помощь в откашливании.*

- **Рекомендуется** отсасывание слизи из ротоглотки, носа и верхних дыхательных путей и использование механического инсуфлятора-аспиратора лежащим пациентам со СМА 5q и сидячим пациентам со СМА 5q с респираторными нарушениями для профилактики легочных осложнений и гиповентиляции [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** электрическая аспирация и использование инсуфлятора-аспиратора должны проводиться у каждого пациента с неэффективным откашливанием. Основные методы дренирования мокроты для лежачих и сидячих пациентов — это сочетание использования нескольких методов: механического инсуфлятора-аспиратора (откашливателя) и ручных компрессий грудной клетки или постурального дренажа в сочетании с электрическим аспиратором. У маленьких и неконтактных детей рекомендованы инсуфляторы-аспираторы с функцией триггера вдоха, чтобы не травмировать легкие, если такие дети задерживают дыхание и сопротивляются откашливанию. Относительным противопоказанием к использованию инсуфлятора-аспиратора являются хронические заболевания легких

(например, эмфизема). Использование инсуффлятора-аспиратора в такой ситуации должно быть взвешено против возможных рисков пневмоторакса.

Другие методы профилактики гиповентиляции (постуральный дренаж и перкуSSIONный массаж – см. раздел «4.1.1. Нетехнические методы реабилитации лежащих пациентов»).

- **Рекомендуется** неинвазивная вентиляция с двухуровневым положительным давлением (БиПАП) всем пациентам со СМА 5q с симптомами дисфункции дыхательной мускулатуры для профилактики гипотрофии грудной клетки, облегчения одышки и борьбы с гиповентиляцией [57, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** решение об использовании НИВЛ принимается индивидуально в каждом конкретном случае. Она, безусловно, необходима при наличии гиперкапнии в дневное время. Ночная НИВЛ уменьшает симптомы нарушенного дыхания во время сна и улучшает качество жизни. НИВЛ должна комбинироваться с техникой очистки дыхательных путей. Использование НИВЛ с большой разницей давлений даже в течение коротких дневных периодов может улучшить развитие грудной клетки и легких, а также уменьшить деформацию ребер и грудины у лежащих и сидящих пациентов. Обязательно следует провести индивидуальный подбор масок для НИВЛ. Индивидуальный подбор проводится по результату осмотра ребенка с возможностью выбора из нескольких типов масок разных размеров с учетом анатомических особенностей строения лица. Обязательно иметь и использовать попеременно две разные маски одновременно, чтобы снизить риск развития пролежней и деформации лицевого скелета. Тип маски зависит от возраста ребенка, его предпочтений и иных обстоятельств. Оптимально использовать и носовую маску, и носоротовую маску. Подбор параметров НИВЛ должен осуществляться под контролем показателей газообмена (ночная пульсоксиметрия, капнометрия, капнография или исследование кислотно-основного состояния и газов крови), с учетом работы дыхательных мышц и субъективного комфорта пациента.

- **Не рекомендуется** неинвазивная искусственная вентиляция легких с постоянным давлением (СиПАП) пациентам со СМА 5q с симптомами дисфункции дыхательной мускулатуры для облегчения одышки и борьбы с гиповентиляцией [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** обеспечение респираторными мониторами и анестезиологическими системами (аппаратами БиПАП-терапии) пациентов со СМА 5q с симптомами дисфункции дыхательной мускулатуры для осуществления неинвазивной вентиляции легких на дому [57, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** родители пациентов должны быть обеспечены медицинским оборудованием – мешком дыхательным реанимационным типа Амбу, при необходимости – электроотсосом с аккумуляторной батареей и изделием медицинским для дыхательной терапии (аппаратом БиПАП-терапии) для домашнего мониторинга респираторных функций. Родители должны быть обучены правилам их применения.

- **Рекомендуется** неинвазивная вентиляция легких в сочетании с техникой очищения дыхательных путей ходячим и сидячим пациентам со СМА 5q в острых ситуациях (инфекция дыхательных путей) с целью профилактики развития осложнений [57]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** если в острых ситуациях возникает необходимость применения НИВЛ, то должен быть рассмотрен вопрос о наличии средств для проведения НИВЛ дома.

### 3.3.3. Паллиативная медицинская помощь

*Паллиативная помощь – подход, целью которого является улучшение качества жизни пациентов и членов их семей, оказавшихся перед лицом угрожающего жизни заболевания. Эта цель достигается путем предупреждения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению, тщательной оценке и купированию боли и других тягостных физических симптомов, а также оказанию психосоциальной и духовной поддержки [77]. Главная задача паллиативной помощи – достижение, поддержка, сохранение и повышение, насколько это возможно, качества жизни пациента. Однако определить, что такое «качество жизни», может только сам пациент, нуждающийся в паллиативной помощи [78]. Важно не противопоставлять активное (интервенционное) лечение паллиативной помощи, а взаимно их дополнять.*

*Отсутствие консенсуса и наличие расхождений во взглядах на паллиативный и интервенционный подход к лечению пациентов со СМА признается в ряде программных документов по данному заболеванию [79]. При отсутствии болезнь-модифицирующей терапии СМА ряд семей воспринимали интервенционный подход, особенно трахеотомию, как создание конфликта между качеством жизни и ее продолжительностью, как продление страданий пациента в большей мере, чем облегчение бремени его заболевания [80]. Консенсус экспертов был достигнут в том, что при ведении пациентов со спинальной мышечной атрофией необходимо полноценно обозначить для них диапазон терапевтических возможностей и корректно проинформировать, что выбор паллиативной или интервенционной поддерживающей терапии не является только лишь бинарным выбором (выбором 1 из 2) [80]. Таким образом, международная рабочая группа в 2007 г. не смогла прийти к согласию в отношении*

паллиативной помощи и могла только признать существенные этические проблемы, которые должны учитываться при принятии решения о помощи в контексте СМА, в данный момент также с учетом последних терапевтических подходов [79]. Последующие публикации также не привели к консенсусу относительно стандартов паллиативной помощи применительно к СМА [81].

Наличие возможности патогенетических методов лечения дает существенные основания для надежд на изменение прогноза, однако некоторые проблемы нуждаются в дальнейшем изучении, прежде чем можно будет разработать стандарт паллиативной помощи в отношении СМА [60], включая необходимость разъяснения значения паллиативной помощи для пациентов со СМА [57]. Международными экспертами признается, что ключевой задачей является отказ от дихотомической модели, которая противопоставляет активное лечение в рамках паллиативной помощи, в пользу модели взаимного дополнения [57].

- **Рекомендуется** инвазивная вентиляция легких пациентам со СМА 5q с наложением трахеостомы при отсутствии эффекта от НИВЛ или невозможности ее осуществления для поддержания жизни пациента [82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** решение относительно использования долгосрочной ИВЛ предполагает сопоставление многочисленных факторов «за» и «против», является субъективным и не может приниматься самостоятельно одной стороной (только пациентской или только врачебной). Этичным в данном случае будет такой подход, при котором частные мнения и убеждения врача могут быть представлены семье вместе с предложенными вариантами лечения [83]. Результаты нескольких исследований указывают на существенные различия в отношении и практическом подходе врачей к респираторной поддержке пациентов со СМА I [84–85]. Родители и другие лица, осуществляющие уход, считают, что у них должно быть право выбора в пользу или против использования искусственной вентиляции легких на дому. Стресс и волнение у родителей в такой ситуации вызывала недостаточная поддержка (финансовая, психологическая и практическая) [85]. Необходимо признать, что, к сожалению, в реально сложившейся клинической практике решение о начале ИИВЛ может быть принято без согласия законных представителей ребенка. Отсутствие информированного выбора и шаблонный подход к лечению препятствуют планированию и ограничивают возможность принятия решений [82].

- **Рекомендуется** включение в процесс принятия решений по паллиативной помощи на всех этапах заболевания с предоставлением полной и корректной информации родителям пациентов со СМА 5q для того, чтобы помочь законным представителям

ребенка сделать информированный выбор в пользу оказания ему паллиативной помощи в соответствии с их убеждениями и предпочтениями [83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** оказание доступной паллиативной медицинской помощи пациентам со СМА 5q, комплексно осуществляемой сотрудниками медицинских организаций и их подразделений, оказывающих специализированную паллиативную медицинскую помощь детям, в регулярном взаимодействии с семьей для обеспечения потребностей пациента и его законных представителей на различных этапах заболевания [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** паллиативная помощь может оказываться на всех этапах ведения пациента со СМА: при постановке диагноза, во время принятия ключевых терапевтических решений, при возникновении жизнеугрожающих состояний, а также в терминальной фазе заболевания.

- **Рекомендуется** включение плановой оценки боли согласно шкалам, соответствующим возрасту и уровню нервно-психического развития ребенка, пациентам со СМА 5q для подбора обезболивания [87].
- Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

#### 4. Реабилитация

*В настоящее время доказано, что регулярная физическая терапия и реабилитация пациентов способны изменить кривую естественного течения СМА 5q: повысить продолжительность и качество жизни пациентов, улучшить функциональный и социальный статус. Реализация этой концепции возможна только в формате цельноориентированной реабилитации. Так, реабилитация пациентов со СМА 5q ставит перед собой следующие цели: увеличить мобильность пациентов; замедлить прогрессирование атрофии мышц; предотвратить развитие вторичных ортопедических осложнений. Цели должны ставиться как при повседневной работе с ребенком (реабилитация образом жизни – тогда это совместная работа физического терапевта-куратора, родителей и иногда самого ребенка) – более долгосрочные цели, так и с каждым приходом ребенка на курс реабилитации в реабилитационный центр – краткосрочные и отсроченные цели.*

*Процесс достижения поставленных целей реабилитации определяет следующие задачи:*

- не допустить формирования привычного порочного положения конечностей и их сегментов, и, как следствие, ранних контрактур;
- замедлить процесс атрофии мышц от бездействия;
- препятствовать дегенеративному укорочению мышечных волокон;

- продлить функциональную активность пациентов;
- препятствовать развитию контрактур суставов конечностей;
- увеличить подвижность пациентов (сохранить/повысить объем и амплитуду движений);
- дать возможность физиологическому развитию и функционированию внутренних органов и систем.

Методы реабилитации СМА5q делятся на **нетехнические** (к ним относятся физическая терапия: ЛФК, массаж; растяжение мышц и др.) и **технические** (ортезирование и корсетирование туловища и конечностей), включая хирургическую коррекцию ортопедических проблем, препятствующих их результативному выполнению, а также **другие методы** (наложение циркулярных гипсовых повязок; роботизированная механотерапия при заболеваниях периферической нервной системы, применение тренажеров реабилитационных; плавание и физиотерапия).

При проведении реабилитационных мероприятий необходимо:

- стараться встроить физическую терапию и регулярные упражнения в повседневную активность ребенка, сформировать на их основе образ его жизни;
- учитывать, что доминирующим симптомом у детей является усталость, а значит, распределять физическую нагрузку на весь день — «понемногу, но часто»;
- идти «на шаг впереди» — ставить цели реабилитации на ближайшие несколько месяцев вперед с учетом текущего скелетно-мышечного статуса пациента и прогнозируемых ухудшений;
- важно, чтобы в повседневной жизни у ребенка были задействованы все скелетные мышцы и никакие не оставались в бездействии.

Некоторые рекомендации по реабилитации носят общий характер, и они должны осуществляться для всех пациентов со СМА 5q. Но, говоря о реабилитации пациентов со СМА 5q, более верным подходом является не ранжирование пациентов на типы заболевания (СМА I, СМА II, СМА III), а разделение на функциональные классы (см. выше):

- лежачие (поздняя неамбулаторная стадия);
- сидячие (ранняя неамбулаторная стадия);
- ходячие (амбулаторная стадия).

Данная функциональная классификация позволяет конкретизировать задачи реабилитации для определенного пациента с учетом его возможностей (см. разделы «4.1. Реабилитация лежачих пациентов», «4.2. Реабилитация сидячих пациентов» и «4.3. Реабилитация ходячих пациентов» ниже).

- **Рекомендуется** осмотр (консультация) врача по ЛФК всем пациентам со СМА 5q для составления плана занятий по ЛФК [88].  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).
- **Рекомендуется** осмотр (консультация) врача-физиотерапевта всем пациентам со СМА 5q для составления плана физиотерапии [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуются** процедуры по адаптации к условиям макросреды всем пациентам со СМА 5q, имеющим двигательные нарушения, для повышения качества жизни [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** необходимы мероприятия по адаптации домашней (и другой окружающей) обстановки для обеспечения максимальной независимости пациентов за счет безопасности и доступности всех необходимых им средств.

- **Рекомендуется** ЛФК при заболеваниях периферической нервной системы и суставов всем пациентам со СМА 5q с целью увеличения объема и амплитуды движений и профилактики развития контрактур [88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** важно бороться за сохранение тех движений, которые есть у ребенка в настоящее время. Для этого хорошо использовать кинезиотерапевтический игровой подход при вовлечении ребенка в упражнения.

- **Рекомендуется** массаж грудной клетки медицинский всем пациентам со СМА 5q с респираторными нарушениями и для профилактики легочных осложнений и гиповентиляции [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** массаж носит перкуSSIONный характер и основной его целью является дренирование верхних дыхательных путей. Ежедневный перкуSSIONный массаж грудной клетки (постукивания/вибрации по ходу распространения трахеобронхиального дерева от нижних отделов легких к верхним) сочетают с постуральным дренажом с целью отведения скапливающейся мокроты.

- **Рекомендуется** ЛФК при заболеваниях верхних дыхательных путей (кинезиотерапия грудной клетки или постуральный дренаж) всем пациентам со СМА 5q с респираторными нарушениями и для профилактики легочных осложнений и гиповентиляции [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** механотерапия при заболеваниях периферической нервной системы всем пациентам со СМА 5q с целью увеличения объема и амплитуды движений и профилактики развития контрактур [88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** пациентам рекомендуется проведение растяжек, сопровождаемых легким массажем

(разогревающее действие). Минимальная частота занятий для растяжки и увеличения объема движений для лежачих пациентов составляет 3–5 раз в неделю, для сидячих пациентов – 5–7 раз в неделю. Длительность занятий для эффективного растяжения и увеличения объема движения зависят от конкретных потребностей пациента, состояния суставов и целей реабилитации.

- **Рекомендуется** лечебное плавание в бассейне всем пациентам со СМА 5q II и III для облегчения движений [89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** занятия плаванием полезны и приятны пациентам со СМА. Вода нейтрализует действие силы гравитации на тело ребенка, что позволяет ему по-другому почувствовать свое тело. Плавание – хорошая аэробная тренировка. Это вариант активного ЛФК для ребенка со СМА. Кроме того, плавание повышает эмоциональный фон детей. Метод не имеет абсолютных противопоказаний при СМА. Рекомендуемая температура воды в бассейне 30–33°C (оптимальные температурные рамки для наилучшего метаболизма мышц). Первые несколько занятий должны проходить не только с родителями, но и с инструктором, который обучит родителей. Перед каждым занятием необходимо оценить соматическое благополучие ребенка.

- **Рекомендуется** ЛФК с использованием аппаратов и тренажеров при заболеваниях периферической нервной системы всем пациентам со СМА 5q для поддержания двигательной активности и профилактики развития контрактур [88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** для лежачих пациентов вполне может применяться тренажер-велосипед (велотренажер).

- **Рекомендуется** озокеритотерапия заболеваний периферической нервной системы пациентам со СМА 5q с формированием контрактур для уменьшения степени их выраженности [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** парафинотерапия заболеваний периферической нервной системы пациентам со СМА 5q с формированием контрактур для уменьшения степени выраженности контрактур [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** тренировка с биологической обратной связью по электромиографии при заболеваниях периферической нервной системы (миостимуляция) пациентам со СМА 5q для поддержания функциональных возможностей мышц [90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** механотерапия и роботизированная механотерапия при заболеваниях периферической нервной системы всем пациентам со СМА 5q для сохранения объема движений [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** для лежачих пациентов могут применяться тренажеры реабилитационные (велотренажер), для сидячих пациентов – набор реабилитационных изделий при нарушениях опорно-двигательного аппарата, педиатрический и другие тренажеры реабилитационные, для ходячих – все вышеперечисленное плюс дорожка беговая стандартная механическая или с электропитанием.

- **Рекомендуется** наложение циркулярной гипсовой повязки пациентам со СМА 5q с контрактурами в коленных и голеностопных суставах для увеличения объема движений в них [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** особенности наложения циркулярной гипсовой повязки у пациентов со СМА – гипсование короткими курсами (на 5 дней через 2 дня).

- **Рекомендуются** услуги по медицинской реабилитации детей с нейроортопедической патологией методами лечебного тейпирования пациентам со СМА III с целью уменьшения нагрузки на мышцы [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** данная методика может использоваться у детей со СМА. Тейп способен принимать на себя часть нагрузки мышцы, тем самым дать почувствовать пациенту работу своей мышцы. Предпочтение отдается монотейпированию (тейпированию одной конечности), что позволяет ребенку «сосредоточиться» на конечности, почувствовать мышечный триггер тейпированной конечности.

#### 4.1. Реабилитация лежачих пациентов

*Основное положение этих пациентов в домашних условиях – положение «лежа», которое опасно формированием привычных (запоминающихся) порочных установок конечностей и их сегментов ввиду действия сил гравитации на конечности и отсутствия способности пациента к антигравитационным движениям, а также возникновением осложнений. Так, характерная для таких детей (в силу слабости мышц – аддукторов бедер) поза «лежа на спине с повернутыми наружу бедрами» способствует не только формированию паралитических вывихов тазобедренных суставов, но и возникновению тяжелых пролежней на больших вертелах бедер. Очень важно в этом контексте, чтобы положение ребенка в постели и на любой другой поверхности было функционально выгодным и предотвращало возможность реализации порочных установок и их осложнений. С этой целью рекомендуются частые смены положения тела в постели;*

использование подручных средств, которые могут легко изменять свою форму и принимать вес конечности на себя, тем самым имитируя антигравитационное действие (например, матрас, наполненный просом). Стимуляция повседневной активности: игры и другие активные занятия как с использованием специальных приспособлений (например, облегченные игрушки), так и без них должны применяться в максимально возможной степени.

*Цели реабилитации лежачих пациентов:*

- увеличение объема и амплитуды активных/пассивных движений в любом сегменте тела и конечностей;
- улучшение степени контроля головы/движений в трансверзальной плоскости в положении «лежа на спине»;
- улучшение ручной манипуляции;
- создание условий для развития и нормального функционирования внутренних органов;
- замедление развития истинной атрофии мышц и атрофии бездействия;
- разработка суставов и профилактика образования контрактур.

#### **4.1.1. Нетехнические методы реабилитации лежачих пациентов**

- **Рекомендуются** упражнения ЛФК с использованием подвесных систем лежачим пациента со СМА 5q с целью увеличения объема и амплитуды движений и профилактики развития контрактур [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Во время занятий физической терапией с лежачими пациентами удобно использовать резиновые или тряпичные ленты для подвешивания сегментов конечностей. Такой способ подходит для применения как на верхних (плечи), так и на нижних конечностях (бедро-колени-голень). Например, для сохранения функциональной активности верхних конечностей можно использовать метод устранения сил гравитации путем подвешивания проксимальных сегментов верхних конечностей на лентах, тем самым обеспечив возможность движений всей верхней конечности и, кроме того, этим дополнить диагностический поиск «работающих» мышц в глубоко паретичном сегменте верхней конечности (так, подвешенным на ленте плечом ребенок может двигать, например, в трансверзальной/фронтальной плоскостях, что помогает обнаружить «живые» порции мышц, часто на плече это порции дельтовидных мышц). Этот же способ помогает обеспечить игру или манипуляцию рукой (например, для жеста «указывания» при работе с карточками).

#### **4.1.2. Технические методы/средства реабилитации лежачих пациентов**

Для достижения поставленных целей реабилитации используется строгая приверженность принципам пострурального менеджмента, который включает в себя правильное позиционирование (в положении «стоя» — вер-

тикализация, также пребывание в течение дня в правильном положении «сидя») и ортезирование туловища и конечностей.

- **Рекомендуется** вертикализация лежачих пациентов со СМА 5q с целью профилактики ортопедических осложнений основного заболевания и создания физиологических условий для нормального развития и функционирования внутренних органов [20]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** вертикализация пациента в опоре для стояния рекомендуется суммарно не менее 1 ч в день в зависимости от возможностей ребенка. Для пациентов, которые никогда не могли сидеть, может быть рекомендована вертикализация начиная с возраста 14 мес.

- **Рекомендуются** реабилитационные и адаптированные для инвалидов изделия (заднеопорные опоры для стояния с возможностью наклона от 90 до 180° лежачим пациента со СМА 5q для безопасного и комфортного размещения и вертикализации ребенка) [92]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

**Комментарии:** опоры для стояния должны иметь функциональный подголовник, обеспечивающий боковую и переднезаднюю стабилизацию головы и не ограничивающий возможности движения головой; фиксаторы корпуса на уровне груди и таза; фиксаторы нижних конечностей на уровне нижних третей бедер и коленных суставов; подставку для стоп с регулировкой по углу наклона; приставной столик. Немаловажной для лежачих пациентов является возможность вертикализации в опоре для стояния в положении «разведенных бедер» (дополнительная функция у опор для стояния), что повышает конгруэнтность суставных поверхностей, способствует формированию тазобедренных суставов, профилактике вывихов тазобедренных суставов.

- **Рекомендуются** ортезы для конечностей и туловища, а также специализированные и адаптированные для инвалидов приспособления для позиционирования (системы для ортостатической поддержки, включающие в себя валики, формованные подушки различной жесткости и конфигурации, игрушки) лежачим пациентам со СМА 5q с целью придания приподнятого, функционального положения с необходимой фиксацией туловища и поддержкой головы и для побуждения ребенка к двигательной активности [92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

**Комментарии:** ортезы представляют собой технические средства реабилитации, используемые для изменения структурных и функциональных характеристик нервно-мышечной и скелетных систем и обеспечивающие, в зависимости от медицинских показаний,



ортопедическую коррекцию, разгрузку, фиксацию, активизацию двигательных функций. Суммарное время нахождения в ортезах — до 8–12 ч в день. Минимальная частота применения ортезов для лежачих пациентов — 5 раз в неделю. Фиксация грудной клетки рекомендуется для стабилизации положения, профилактики сколиоза и для стимуляции функциональной активности. Фиксация шеи часто используется для поддержки головы для минимизации риска удушья в вертикальном положении, так как функция контроля головы часто отсутствует или ослаблена.

- **Рекомендуются** кресла-коляски с ручным приводом с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы и тела, в том числе для больных, прогулочные (для инвалидов и детей-инвалидов) сидячим и лежачим пациентам со СМА 5q для обеспечения общей мобильности [92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

**Комментарии:** для мобильности и транспортировки рекомендуется использовать кресла-коляски с ручным приводом с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы и тела, комнатные и прогулочные и кресла-коляски с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы и тела с электроприводом. Они изготавливаются индивидуально по объемной трехмерной модели задней поверхности тела, это — ложементы, установленные на колесную базу кресла-коляски соответствующего размера и назначения. При подборе кресла-коляски и функционального кресла специалист должен учесть необходимость дополнительных элементов для поддержания рекомендуемой позы и внести это в рекомендации по изделию. Следует убедиться в максимальной функциональной независимости и комфорта пребывания в кресле-коляске.

- **Рекомендуется** пребывание в положении «сидя» лежачим пациента со СМА 5q с целью профилактики ортопедических осложнений основного заболевания и создания физиологических условий для нормального развития и функционирования внутренних органов [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** для пребывания в положении «сидя» используются опоры для сидения или кресла-коляски комнатные с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы и тела. Также положение «сидя» в течение дня достигается пребыванием в прогулочном кресле-коляске. Сидение в техническом средстве должно проводиться в тьюторах на голеностопные суставы. Пребывание в правильном положении «сидя» рекомендовано суммарно до 6 ч в день.

В качестве дополнительных функций в средстве для сидения должны выступать: функциональный подголовник (либо позиционирование головы с помощью петли Глиссона), обеспечивающий боковую и перед-

незаднюю стабилизацию головы и не ограничивающий возможности движения головой; сиденье с регулируемой глубиной, шириной и углом наклона. Конструктивно сиденье разделено на тазовую и бедренные части, что позволяет максимально полно решать имеющиеся у ребенка проблемы с балансом и симметрией, вызванные вторичными ортопедическими осложнениями. Регулируемая по высоте и углу наклона спинка; фиксатор туловища (жилет), предохранительный тазовый пояс, регулируемые подлокотники; отдельные регулируемые подножки с фиксаторами стоп; приставной столик; противопролежневая подушка.

- **Рекомендуется** использование ортеза туловища (функционально-корректирующего корсета), изготовленного для ребенка индивидуально по слепку с использованием вытяжения петель Глиссона за голову или в горизонтальном положении с устранением деформаций лежачим пациента со СМА 5q в положении сидя с целью препятствия образованию сколиотической деформации позвоночника [20].
- Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** корсет для пациентов со СМА используется функционально корректирующий «с опорой на таз», сохраняющий баланс позвоночного столба, предотвращающий колоколообразную деформацию грудной клетки и не нарушающий функцию внешнего дыхания. Возможно, потребуется «окно для дыхания» и отверстие для гастростомы (при ее наличии). Суммарное время нахождения в корсете возможно до 6–8 ч в день.

- **Рекомендуется** ежедневное использование ортезов на нижние конечности, изготовленных индивидуально (например, тьюторы на голеностопные суставы — для сидения, тьюторы на всю ногу — для сна) лежачим пациента со СМА 5q для предотвращения и замедления процесса образования контрактур суставов конечностей [92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

#### 4.2. Реабилитация сидячих пациентов

*Для сидячих пациентов важно как соблюдение принципа дозирования физической нагрузки, так и принципа внедрения физической терапии в образ жизни ребенка.*

*Одно из ведущих и любимых положений таких детей — положение «сидя», которое в силу основного симптома заболевания (слабости скелетных мышц), неспособности к самостоятельному изменению положения тела/позы (перемежаться в положении «сидя») и погрешностях пострурального контроля способно формировать несимметричный паттерн посадки с неравномерным распределением опоры на кости таза (справа/слева) с перекосом таза (надтазового за счет сколиоза генеза) и быстро провоцировать развитие сколиотической деформации позвоночника. В связи с этим*

особое внимание должно придаваться симметричному развитию телосложения пациентов и правильному позиционированию.

*Цели реабилитации сидячих пациентов:*

- повышение мобильности пациентов;
- замедление прогрессирования мышечной слабости, потери функции и формирования атрофии бездействия;
- улучшение ручной манипуляции;
- создание условий для развития и нормального функционирования внутренних органов;
- разработка суставов и профилактика образования контрактур;
- формирование и поддержание симметричности позы;
- предупреждение сколиотической деформации позвоночника и перекоса таза;
- обучение бытовым навыкам и навыкам самообслуживания в среде.

Особое значение в физической терапии уделяется формированию симметричности позы и минимизации различий в развитости и функции между правыми и левыми конечностями.

- **Рекомендуется** использование специализированных ортезов — ортопедических аппаратов на нижние конечности и туловище сидячим пациентам со СМА 5q без контрактур для поддержания вертикальной позы и способности к передвижению с помощью средств дополнительной опоры [20]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** аппарат сконструирован специально для пациентов с вялым параличом, силой мышц нижних конечностей менее 2 баллов. Особенностью данного ортеза является возможность механически ассистировать усилиям ребенка, взаимно перемещая нижние конечности, в симметричной позе. Такой аппарат позволяет находиться в вертикальном положении и перемещаться с опорой на ходунки без поддержки родителей, при достаточной силе в руках. Эта возможность имеет огромное влияние на формирование ребенка как независимой личности, обладающей возможностью к прямостоянию и перемещению в этом положении. Вертикальная поза не позволит развиваться застойным явлениям в легких, что снизит риск развития осложнений при острой респираторной вирусной инфекции, улучшит пассаж по желудочно-кишечному тракту и мочевыделительной системе. Осевая нагрузка на скелет предотвратит развитие остеопороза и вторичных деформаций костей и суставов.

Пребывание в стоячем положении должно поощряться. Поддерживаемое положение стоя должно составлять до 60 мин, а минимальная частота — 3–5 раз в неделю, оптимальная — 5–7 раз в неделю.

- **Рекомендуются** ортезы туловища — корсеты функционально корригирующие (грудо-пояснично-крестцовые типа TSLO) сидячим пациентам со СМА 5q для улучшения осанки и двигательных функций [92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

**Комментарии:** статические, динамические и функциональные ортезы используются для изменения положения и перевода в вертикальное положение пациентов. Для вертикализации возможно использовать кресло-коляску с электроприводом с возможностью перевода пациента в положение «стоя». Приспособления для поддержки в вертикальном положении важны для облегчения растяжки нижних конечностей, а также для улучшения функций организма и оздоровления костной ткани, для обеспечения вертикального положения и улучшения положения позвоночника и всего тела.

- **Рекомендуется** проактивное использование функционально-корригирующих корсетов у несидячих пациентов со СМА, получающих патогенетическую лекарственную терапию, для предотвращения деформаций и увеличения активности [93].
- **Рекомендуются** ортопедические аппараты — облегченный аппарат на нижние конечности и туловище или аппараты на голеностопный и коленный суставы, или аппараты на всю ногу, или аппарат на нижние конечности и туловище для реципрокной ходьбы (RGO) — сидячим пациентам со СМА 5q, обладающим достаточной силой, для облегчения стояния и ходьбы с помощью других лиц [20]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** минимальная частота пребывания в ортезах — 5 раз в неделю.

- **Рекомендуются** средства передвижения адаптированные (индивидуализированные кресла-коляски с ручным приводом с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы и тела, комнатные и прогулочные и изготовленные индивидуально по объемной трехмерной модели задней поверхности тела ложементы, установленные на колесную базу кресла-коляски соответствующего размера и назначения) сидячим пациентам со СМА 5q для обеспечения общей мобильности [92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

**Комментарии:** при подборе колясок следует руководствоваться максимальной функциональной независимостью и комфортностью пребывания в кресле пациента; предпочтение следует отдавать коляскам активного типа и коляскам с электроприводом.

- **Рекомендуется** эрготерапия сидячим пациентам со СМА 5q для оказания помощи пациенту в повседневной жизни, развития и поддержания ежедневно используемых им навыков [20]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

**Комментарии:** рекомендуется привлекать специалиста по эрготерапии как при подборе программы

физических упражнений и растяжения, так и для рекомендаций относительно социальных взаимодействий, таких как посещение учебных заведений, выбор профессии и участие в социальных активностях.

#### 4.3. Реабилитация ходячих пациентов

Для ходячих пациентов (амбулаторная стадия) сохраняется приоритетность принципов дозирования физической нагрузки и внедрения физической терапии в повседневную жизнь ребенка.

Дети данной группы стремятся к активному передвижению и ходьбе, однако ввиду слабости скелетной мускулатуры и низкой выносливости имеют частую потребность в отдыхе, когда принимают нередко дефектное положение «сидя». В целом для ходячих детей в сравнении с сидячими детьми характерно более мягкое течение вторичных ортопедических осложнений (как развития контрактур в суставах конечностей, так и формирования сколиотической деформации позвоночника) и их прогрессирования. Цели реабилитации ходячих пациентов примерно те же, что и у сидячих пациентов, с добавлением цели повышения выносливости/толерантности к физическим нагрузкам.

- **Рекомендуется** использование средств передвижения адаптированных (трости и многоопорной трости, ходунков колесных и других средств, наиболее полно отвечающих потребностям пациента, аппаратов RGO (см. раздел «4.2. Реабилитация сидячих пациентов») ходячим пациентам со СМА 5q, требующим дополнительной опоры при ходьбе, с целью сохранения двигательной активности [93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** со временем поддержание способности ходить для пациентов со СМА достигается с помощью средств дополнительной опоры. В случае подбора средств дополнительной опоры с целью продления ходьбы у пациентов со СМА необходимо опираться на текущий статус пациента (сохраняя активность и социальный статус личности), а не на прогнозируемое течение, тем самым предлагая ребенку более инвалидизирующие приспособления.

- **Рекомендуется** ортопедическая обувь ходячим пациентам со СМА 5q, имеющим деформации стоп, с целью облегчения двигательной активности [94].  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).
- **Рекомендуется** использование ортезов – аппаратов или туторов на голеностопные суставы совместно с обувью ходячим пациентам со СМА 5q, имеющим деформации стоп, для облегчения ходьбы [95].  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

**Рекомендуется** использование средств передвижения адаптированных – кресла-коляски активного типа ходячим пациентам со СМА 5q при ограниченной

выносливости ребенка или необходимости передвижения на большие расстояния для увеличения мобильности пациента [96].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** использование реабилитационных и адаптированных для инвалидов изделий – опора для сидения, отвечающих всем требованиям правильного позиционирования (дополненных боковыми фиксаторами корпуса на уровне груди, регулятором наклона спинки, подлокотниками с механизмом регулирования высоты, подставкой для стоп с механизмом регулирования угла наклона) ходячим пациентам со СМА 5q для профилактики сколиоза [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** применение ортеза туловища – функционально-корректирующего корсета ходячим пациентам со СМА 5q при наличии угла деформации позвоночника, измеренного по методу Кобба, 15° и более, изготовленного по слепку с грудной клетки ребенка, для сохранения баланса [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

#### 5. Профилактика

- **Рекомендуется** вакцинация против респираторно-синцитиального вируса паливизумабом всем пациентам со СМА 5q в течение первых 2 лет жизни, а также ежегодная вакцинация против гриппа и пневмококка (после 6 мес жизни) для профилактики этих инфекций [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** согласно календарю вакцинации, пациент должен получить первые 3 дозы вакцины для профилактики пневмококковых инфекций до года, и 4-ю дозу – после 12 мес. Все остальные вакцины вводятся детям со СМА 5q согласно Национальному прививочному календарю.

- **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *SMN1* у плода, и преимплантационная генетическая диагностика эмбриона (с использованием экстракорпорального оплодотворения) родителям пациента со СМА 5q, а также парам, в которых каждый из партнеров является подтвержденным гетерозиготным носителем делеции 7 или 7–8 экзонов гена *SMN1*, с целью предотвращения повторного рождения ребенка со СМА в семье [20].  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

**Комментарии:** проведение пренатальной ДНК-диагностики возможно на разных сроках беременности: 8–12 нед (ворсины хориона), 15–18 нед (амниотическая жидкость), 20–24 нед (пуповинная кровь).

Оптимальным является исследование биоптата хо-риона: при неблагоприятном прогнозе беременность может быть прервана в сроки обычного медицинско-го аборта.

### **Организация оказания медицинской помощи**

#### **Показания к госпитализации**

*Показания для плановой госпитализации в детское неврологическое отделение:*

1. Все пациенты со СМА 5q 1 раз в год для функциональной двигательной оценки, обследования на наличие осложнений заболевания — респираторных, костно-суставных и гастроэнтерологических, а также для проведения реабилитации.
2. Все пациенты со СМА 5q для интратекального введения нусинерсена.

**Комментарии:** в международной практике нусинерсен может быть введен в условиях дневного стационара.

3. Все пациенты со СМА 5q, требующие обследования перед хирургическим ортопедическим вмешательством.

*Показания к выписке пациента после плановой госпитализации в детское неврологическое отделение:*

1. Выполнение плана обследования пациента, в том числе оценка респираторных нарушений.
2. Проведение реабилитационных мероприятий.
3. Четкие рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению.

*Показания для плановой госпитализации в детское хирургическое отделение:*

1. Пациенты со СМА 5q, нуждающиеся в постановке гастростомы.
2. Пациенты со СМА 5q, нуждающиеся в постановке трахеостомы.

**Комментарии:** иногда трахеостома устанавливается по экстренным показаниям, и ребенок нуждается в экстренной госпитализации.

*Показания для экстренной госпитализации:*

1. Развитие у пациента со СМА 5q «обычных» заболеваний (острая вирусная инфекция, бронхит, гастроэнтерит с обезвоживанием, аппендицит и другие острые воспалительные процессы), непредвиденные переломы, запланированные хирургические процедуры (например, установка желудочного зонда, остеотомия бедра), но протекающих тяжело, учитывая особенности болезни.

**Комментарии:** целью ухода за пациентами в острой ситуации является нормализация газообмена путем предупреждения ателектазирования и очищения дыхательных путей. В большинстве случаев, по возможности, эти задачи должны решаться с помощью неинвазивной вентиляции легких.

2. Развитие тяжелых жизнеугрожающих дыхательных нарушений с гиповентиляцией и апноэ, без сопутствующих заболеваний, при этом дыхательные нарушения требуют реанимационных мероприятий, показана госпитализация в медицинские организа-

ции, имеющие в своей структуре отделение анестезиологии реанимации или блок (палату) реанимации и интенсивной терапии и обеспечивающие круглосуточное медицинское наблюдение и лечение детей.

**Комментарии:** при выполнении протоколов неотложной помощи необходимо связываться с мультидисциплинарной бригадой (неврологической и пульмонологической), включая врача, как правило невролога или детского невролога, который осведомлен о течении болезни и потенциальных проблемах конкретного пациента. Кислород у пациентов со СМА должен применяться с осторожностью. Вторичная гипоксемия, обусловленная гиповентиляцией, может быть спутана с гипоксемией, обусловленной другими причинами, такими как закупорка слизи или ателектаз. Капнометрия или исследование кислотно-основного состояния и газов крови поможет выбрать правильный режим применения кислорода.

### **Принципы организации медицинской помощи пациентам со СМА 5q**

*Диагноз СМА ставит много вопросов перед родственниками пациента и перед специалистами, работающими с такими пациентами. При обнаружении СМА возникают многочисленные проблемы, для решения которых требуются грамотная организация процесса помощи при участии мультидисциплинарной команды специалистов и соблюдение основных принципов и подходов к ее оказанию.*

*Данные принципы должны соблюдаться на любом этапе оказания медицинской помощи, как в момент постановки диагноза, так и на любом этапе наблюдения за пациентом.*

1. Пациент и его представители должны получать полную информацию о заболевании, его течении, патогенезе, прогнозах, осложнениях и методах возможной терапии.
2. Диагноз СМА подразумевает возможность оказания первичной, специализированной и паллиативной помощи на всех этапах заболевания.
3. При постановке диагноза СМА семья должна быть направлена к специалисту, имеющему опыт работы с пациентами со СМА, обладающего современной информацией о течении заболевания и возможности участия в клинических испытаниях (новых лекарственных препаратов и/или технических устройств). Также важным является информирование семей о существующих общественных организациях, работающих с этой группой пациентов.
4. К наблюдению за пациентом со СМА должна быть привлечена мультидисциплинарная команда специалистов в следующем составе: врач-невролог, педиатр/терапевт, врач-генетик, специалист по респираторной поддержке (врач-пульмонолог и/или врач анестезиолог-реаниматолог), врач-кардиолог, врач травматолог-ортопед, врач-хирург, врач по медицинской реабилитации и врач-физиотерапевт, врач-диетолог, врач-гастроэнтеролог, а также сотрудники медицинских организаций (и их

подразделений), оказывающие специализированную паллиативную медицинскую помощь детям. Другие специалисты должны привлекаться по мере возникновения специфических проблем.

**Комментарии:** врач-невролог, как специалист в области нервно-мышечных заболеваний, осуществляет основное наблюдение за пациентами со СМА. В круг обязанностей врача-невролога входят обследование и постановка диагноза, информирование семьи о заболевании, составление плана многопрофильного наблюдения, осуществлять наблюдение за пациентом, оценивать динамику и степень прогрессирования заболевания при регулярных осмотрах, назначает поддерживающую терапию. На этапе оказания специализированной медицинской помощи врач-невролог принимает участие в оценке функционального состояния пациента (оценка по шкалам нервно-мышечных нарушений при СМА). При составлении плана многопрофильного наблюдения врач-невролог определяет кратность наблюдения у других специалистов многопрофильной команды соответственно текущему состоянию пациента. При каждом осмотре врач-невролог осуществляет переоценку текущего состояния пациента и в соответствии с этим вносит корректировки в план многопрофильного наблюдения. В своих рекомендациях врач-невролог указывает необходимые пациенту технические средства реабилитации, медицинскую аппаратуру, средства ортопедической коррекции, лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и другие в соответствии с выявленными потребностями пациента.

- Соблюдение принципа «раннего вмешательства», что подразумевает профилактику неизбежно возникающих осложнений на фоне развития заболевания и раннее применение технических средств реабилитации, медицинской аппаратуры и других методов терапии.
- Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

Критерии оценки качества медицинской помощи должны быть различными на разных уровнях оказания медицинской помощи.

- Первичная неврологическая помощь (оказывается врачом-неврологом детского кабинета поликлиники).

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Проведено направление на молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене <i>SMN1</i>	Да/Нет
2.	Проведено направление на консультацию врача-генетика	Да/Нет

- Оказание помощи в условиях детского психоневрологического отделения.

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Проведено молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене <i>SMN1</i> , включая определение числа копий гена <i>SMN2</i>	Да/Нет
2.	Проведен прием (осмотр и консультация) врача-генетика первичный и/или врача-невролога (специалиста по нервно-мышечным заболеваниям) первичный, при отсутствии таковых дано направление на консультацию к ним	Да/Нет
3.	Проведена оценка функционального двигательного статуса ребенка	Да/Нет
4.	Проведена оценка функции жевания и глотания	Да/Нет
5.	Проведен осмотр грудного и поясничного отдела позвоночника на предмет наличия сколиоза и кифоза	Да/Нет
6.	Проведена клиническая оценка дыхания для исключения наличия дыхательных нарушений	Да/Нет
7.	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный при наличии соответствующих жалоб*	Да/Нет
8.	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациенту со СМА 5q, который имеет нарушения нутритивного статуса или угрозу развития недостаточного или избыточного питания*	Да/Нет
9.	Проведен прием (консультация) врача травматолога-ортопеда первичный при наличии скелетных деформаций для обеспечения пациента тьюторами и ортезами, а при необходимости – креслом-коляской*	Да/Нет
10.	Проведен прием (консультация) врача травматолога-ортопеда повторный при наличии скелетных деформаций при повторной госпитализации*	Да/Нет
11.	Проведен прием (осмотр и консультация) врача-пульмонолога первичный при клинических признаках нарушений дыхания*	Да/Нет
12.	Проведена первичная консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь детям со СМА 5q, при наличии показаний*	Да/Нет
13.	Проведен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный	Да/Нет
14.	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный	Да/Нет
15.	Выполнено определение содержания глюкозы в крови для исключения гипогликемии	Да/Нет
16.	Выполнено исследование кислотно-основного состояния и газов крови*	Да/Нет
17.	Выполнено исследование уровня 25-ОН витамина D*	Да/Нет

Окончание табл.

№	Критерии качества	Оценка выполнения
18.	Выполнена регистрация электрокардиограммы с частотой 1 раз в год	Да/Нет
19.	Выполнена рентгенография позвоночника, специальные исследования и проекции с измерением угла Кобба пациенту с нарушением осанки и/или видимыми деформациями грудной клетки	Да/Нет
20.	Выполнена рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника пациенту старше 6 лет с частотой 1 раз в год*	Да/Нет
21.	Выполнена прицельная рентгенография органов грудной клетки всем пациентам со СМА 5q как минимум раз в 2 года	Да/Нет
22.	Выполнено отсасывание слизи из ротоглотки, носа и верхних дыхательных путей и использование механического инсуфлятора-аспиратора лежащим пациентам со СМА 5q и сидячим пациентам со СМА 5q с респираторными нарушениями при неэффективном откашливании	Да/Нет
23.	Выполнен чрескожный мониторинг парциального давления кислорода во время ночного сна пациентам со СМА 5q I, а также у пациентов со СМА II при подозрениях на ночную гиповентиляцию и обструктивные апноэ сна*	Да/Нет
24.	Проведена ЛФК при заболеваниях периферической нервной системы и суставов	Да/Нет
25.	Проведен массаж грудной клетки медицинский при наличии респираторных нарушений	Да/Нет
26.	Проведена ЛФК при заболеваниях верхних дыхательных путей	Да/Нет
27.	Проведена механотерапия при заболеваниях периферической нервной системы	Да/Нет
28.	Проведена озокеритотерапия заболеваний периферической нервной системы пациентам с контрактурами	Да/Нет
29.	Проведен прием кальция глюконата и колекальциферола, если выявлены признаки остеопении или низкая концентрация витамина D в крови	Да/Нет
30.	Выполнена установка назогастрального зонда пациентам со СМА 5q с нарушениями глотания	Да/Нет
31.	Выполнено кормление через назогастральный зонд тяжелобольного пациента со СМА 5q с нарушениями глотания	Да/Нет

\*Если данного специалиста или метода диагностики и лечения нет в медицинской организации, необходимо дать направление в другие медицинские учреждения, где такие специалисты или методы существуют.

\*\*Если медицинское учреждение не располагает реабилитационными возможностями, пациент должен быть направлен в то учреждение, где реабилитация возможна.

3. Оказание помощи в условиях детского психоневрологического отделения федерального уровня и республиканского уровня, а также в условиях специализированных коек по нервно-мышечным заболеваниям\*

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Проведено молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене <i>SMN1</i> , включая определение числа копий гена <i>SMN2</i>	Да/Нет
2.	Проведен прием (осмотр и консультация) врача-генетика первичный и/или врача-невролога (специалиста по нервно-мышечным заболеваниям) первичный, при отсутствии таковых дано направление на консультацию к ним	Да/Нет
3.	Проведена оценка функционального двигательного статуса ребенка по релевантным шкалам и временным тестам	Да/Нет
4.	Проведена оценка функции жевания и глотания	Да/Нет
5.	Проведен осмотр грудного и поясничного отдела позвоночника на предмет наличия сколиоза и кифоза	Да/Нет
6.	Проведена клиническая оценка дыхания	Да/Нет
7.	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный при наличии соответствующих жалоб**	Да/Нет
8.	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный пациенту со СМА 5q, который имеет нарушения нутритивного статуса или угрозу развития недостаточного или избыточного питания**	Да/Нет
9.	Проведен прием (консультация) врача травматолога-ортопеда первичный при наличии скелетных деформаций для обеспечения пациента тьюрами и ортезами, а при необходимости – креслом-коляской**	Да/Нет
10.	Проведен прием (консультация) врача травматолога-ортопеда повторный при наличии скелетных деформаций при повторной госпитализации**	Да/Нет
11.	Проведен прием (осмотр и консультация) врача-пульмонолога первичный при клинических признаках нарушений дыхания**	Да/Нет
12.	Проведена первичная консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь детям со СМА 5q, при наличии показаний**	Да/Нет
13.	Проведен прием (осмотр, консультация) врача по ЛФК первичный**	Да/Нет
14.	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный	Да/Нет

Окончание табл.

№	Критерии качества	Оценка выполнения	№	Критерии качества	Оценка выполнения
15.	Выполнено определение содержания глюкозы в крови для исключения гипогликемии	Да/Нет	28.	Проведена ЛФК при заболеваниях верхних дыхательных путей при наличии респираторных нарушений	Да/Нет
16.	Выполнено исследование кислотно-основного состояния и газов крови*	Да/Нет	29.	Проведена ЛФК при заболеваниях периферической нервной системы	Да/Нет
17.	Выполнено исследование уровня 25-ОН витамина D**	Да/Нет	30.	Проведена механотерапия при заболеваниях периферической нервной системы	Да/Нет
18.	Выполнена регистрация электрокардиограммы с частотой 1 раз в год	Да/Нет	31.	Проведена озокеритотерапия заболеваний периферической нервной системы пациентам с контрактурами	Да/Нет
19.	Выполнена рентгенография позвоночника, специальные исследования и проекции с измерением угла Кобба пациенту с нарушением осанки и/или видимыми деформациями грудной клетки	Да/Нет	32.	Проведена беседа с родителями пациента о сути заболевания, возможных осложнениях и его прогнозе	Да/Нет
20.	Выполнена рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника пациенту старше 6 лет с частотой 1 раз в год **	Да/Нет	33.	Проведен прием кальция глюконата** и колекальциферола, если выявлены признаки остеопении или низкая концентрация витамина D в крови	Да/Нет
21.	Выполнена прицельная рентгенография органов грудной клетки всем пациентам со СМА 5q как минимум раз в 2 года	Да/Нет	34.	Проведен прием бисфосфонатов, если выявлены признаки остеопении или частые переломы	Да/Нет
22.	Проведено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков пациентам старше 5 лет**	Да/Нет	35.	Выполнена установка назогастрального зонда пациентам со СМА 5q с нарушениями глотания	Да/Нет
23.	Проведен кардиореспираторный мониторинг (дистанционное наблюдение за показателями частоты сердечных сокращений и дистанционное наблюдение за функциональными нарушениями показателей внешнего дыхания) в стационаре пациенту со СМА I и пациенту со СМА II старше 5 лет со снижением форсированного выдоха на 45 % и более**	Да/Нет	36.	Выполнено кормление через назогастральный зонд тяжелобольного пациента со СМА 5q с нарушениями глотания	Да/Нет
24.	Выполнено отсасывание слизи из ротоглотки, носа и верхних дыхательных путей и использование механического инсуфлятора-аспиратора лежачим пациентам со СМА 5q и сидячим пациентам со СМА 5q с респираторными нарушениями при неэффективном откашливании	Да/Нет	37.	Выполнено рассмотрение вопроса об установке гастростомы и кормление через гастростому у пациента с фактом невозможности проглатывания пищи, при большом риске аспирационного синдрома и при нутритивной недостаточности	Да/Нет
25.	Выполнен чрескожный мониторинг парциального давления кислорода во время ночного сна пациентам со СМА 5q I, а также у пациентов со СМА II при подозрениях на ночную гиповентиляцию и обструктивные апноэ сна**	Да/Нет	38.	Выполнены разъяснения о прогнозе деторождения и необходимости генетического обследования самих родителей	Да/Нет
26.	Проведена ЛФК при заболеваниях периферической нервной системы и суставов	Да/Нет	39.	Выполнено применение препарата нусинерсен всем пациентам с генетически подтвержденным диагнозом СМА 5q при наличии показаний и обеспечении доступа к препарату	Да/Нет
27.	Проведен массаж грудной клетки медицинский при наличии респираторных нарушений	Да/Нет	<p>*Если диагностическая или лечебная процедура была проведена ранее в декретируемые сроки, то она не должна повторяться. Если медицинское учреждение не располагает реабилитационными возможностями, пациент должен быть направлен в то учреждение, где реабилитация возможна.</p> <p>**Если данного специалиста или метода диагностики и лечения нет в медицинской организации, необходимо дать направление в другие медицинские учреждения, где такие специалисты или методы существуют.</p>		

**ЛИТЕРАТУРА**

- Brzustowicz L.M., Lehner T., Castilla L.H. et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2 – q13.3. *Nature* 1990;344:540–1. DOI: 10.1038/344540a0. PMID: 2320125.
- Burglen L., Lefebvre S., Clermont O. et al. Structure and organization of the human survival motor neuron (SMN) gene. *Genomics* 1996a;32:479–82. DOI: 10.1006/geno.1996.0147. PMID: 8838816.
- Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J. et al. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6307–11. DOI: 10.1073/pnas.96.11.6307. PMID: 10339583.
- Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3. PMID: 7813012.
- Harada Y., Sutomo R., Sadewa A.H. et al. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. *J Neurol* 2002;249(9):1211–9. DOI: 10.1007/s00415-002-0811-4. PMID: 12242541.
- Jedrzejowska M., Milewski M., Zimowski J. et al. Phenotypic modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. *Acta Biochim Pol* 2009;56:103–8. DOI: 10.18388/abp.2009\_2521. PMID: 19287802.
- Butchbach M.E.R. Copy number variations in the survival motor neuron genes: implications for spinal muscular atrophy and other neurodegenerative diseases. *Front Mol Biosci* 2016;3:7. DOI: 10.3389/fmolb.2016.00007. PMID: 27014701.
- Prior T.W., Swoboda K.J., Scott H.D. et al. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *Am J Med Genet* 2004;130A:307–10. DOI: 10.1002/ajmg.a.30251. PMID: 15378550.
- Tizzano E., Baiget M. Molecular bases of spinal muscular atrophy: the survival motoneuron gene. *Contributions to Science* 2001;2:35–42.
- Burghes A.H.M., Beattie C.E. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nat Rev Neurosci* 2009;10(8):597–609. DOI: 10.1038/nrn2670. PMID: 19584.
- Rossoll W., Bassell G.J. Spinal muscular atrophy and a model for survival of motor neuron protein function in axonal ribonucleoprotein complexes. *Results Probl Cell Differ* 2009;48:289–326. DOI: 10.1007/400\_2009\_4. PMID: 19343312.
- Calucho M., Bernal S., Alías L. et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):208–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.01.003. PMID: 29433793.
- Bernal S., Alías L., Barceló M.J. et al. The c.859G>C variant in the SMN2 gene is associated with both type II and III SMA and originates from a common ancestor. *J Med Genet* 2010;47(9):640–2. DOI: 10.1136/jmg.2010.079004.
- Hosseini-barkooie S., Peters M., Torres-Benito L. et al. The power of human protective modifiers: PLS3 and CORO1C unravel impaired endocytosis in spinal muscular atrophy and rescue SMA phenotype. *Am J Hum Genet* 2016;99(3):647–65. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.07.014.
- Kaczmarek A. Analysis of reduced neurocalcin delta (NCALD) as a protective modifier in mouse models of spinal muscular atrophy (SMA). PhD thesis, Universität zu Köln, Köln, 2016.
- Janzen E., Mendoza-Ferreira N., Hosseinibarkooie S. et al. CHP1 reduction ameliorates spinal muscular atrophy pathology by restoring calcineurin activity and endocytosis. *Brain* 2018;141(8):2343–61. DOI: 10.1093/brain/awy167. PMID: 29961886.
- Zheleznyakova G.Y., Voisin S., Kiselev A.V. et al. Genome-wide analysis shows association of epigenetic changes in regulators of Rab and Rho GTPases with spinal muscular atrophy severity. *Eur J Hum Genet* 2013;21:988–93. DOI: 10.1038/ejhg.2012.293. PMID: 23299920.
- Zheleznyakova G.Y., Nilsson E.K., Kiselev A.V. et al. Methylation levels of SLC23A2 and NCOR2 genes correlate with spinal muscular atrophy severity. *PloS One* 2015;10(3):e0121964. DOI: 10.1371/journal.pone.0121964. PMID: 25821969.
- Maretina M.A., Egorova A.A., Baranov V.S., Kiselev A.V. *DYNCH1* gene methylation correlates with severity of spinal muscular atrophy. *Ann Hum Genet* 2019;83(2):73–81. DOI: 10.1111/ahg.12288.
- Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F. et al. SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103–15.
- Ogino S., Leonard D.G., Rennett H. et al. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet* 2002;110:301–7. DOI: 10.1002/ajmg.10425.
- Prior T.W., Snyder P.J., Rink B.D. et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1605–7.
- Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Spiridonova M.G. et al. Spinal muscular atrophy carrier frequency in Russian Federation. *ASHG 2016*. P. 2476W.
- Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol* 1999;3(2):49–51.
- Pearn J.H., Wilson J. Acute Werdnig-Hoffmann disease: acute infantile spinal muscular atrophy. *Arch Dis Child* 1973;48(6):425–30. DOI: 10.1136/adc.48.6.425. PMID: 4712772.
- Darras B.T., Markowitz J.A., Monani U.R., De Vivo D.C. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence* (second edition). Academic Press, 2015. P. 117–45.
- Prior T.W., Leach M.E., Finanger E. Spinal muscular atrophy. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019.
- Russman B.S. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol* 2007;22(8):946–51. DOI: 10.1177/0883073807305673. DOI: 10.1177/0883073807305673.
- Mellies U., Dohna-Schwake C., Stehling F., Voit T. Sleep disordered breathing in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2004;14(12):797–803. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.09.004.
- Влодавец Д.В., Харламов Д.А., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей. 2013. 32 с. [URL: [http://ulgb3.ru/doc/211218\\_10-58.pdf](http://ulgb3.ru/doc/211218_10-58.pdf)].
- Sproule D.M., Montes J., Montgomery M., et al. Increased fat mass and high incidence of overweight despite low body mass index in patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2009;19(6):391–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.03.009. PMID: 19427208.
- Chen Y.S., Shih H.H., Chen T.H. et al. Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III. *J Pediatr* 2012;160(3):447–51.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.08.016.
- Wijngaarde C.A., Veldhoen E.S., Van Eijk R.P.A. et al. Natural history of lung function in spinal muscular atrophy orphanet. *J Rare Dis*



- 2020;10,15(1):88.  
DOI: 10.1186/s13023-020-01367-y.  
PMID: 32276635.
34. Fujak A., Raab W., Schuh A. et al. Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:283. DOI: 10.1186/1471-2474-14-283. PMID: 24093531.
  35. Kouwenhoven J.W., Van Ommeren P.M., Puijset H.E., Castelein R.M. Spinal decompensation in neuromuscular disease. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31(7):E188–91. DOI: 10.1097/01.brs.0000208131.42824.c3.
  36. Mazzone E., De Sanctis R., Fanelli L. et al. Hammersmith Functional Motor Scale and Motor Function Measure-20 in non ambulant SMA patients. *Neuromuscul Disord* 2014;24(4):347–52. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.01.003.
  37. Montes J., McDermott M.P., Martens W.B. et al. Muscle Study Group and the Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2010;74(10):833–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d3e308.
  38. Glanzman A.M., Mazzone E., Main M. et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord* 2010;20(3):155–61. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.11.014.
  39. Mazzone E.S., Mayhew A., Montes J. et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve* 2017;55(6):869–74. DOI: 10.1002/mus.25430.
  40. Li L., Zhou W.J., Fang P. et al. Evaluation and comparison of three assays for molecular detection of spinal muscular atrophy. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(3):358–67. PMID: 27754957. DOI: 10.1515/ccclm-2016-0275.
  41. Jin Y.W., Qu Y.J., Wang H. et al. Limitation of PCR-RFLP method for the detection of genetic mutations in spinal muscular atrophy. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2012;29(1):34–7. PMID: 22311488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2012.01.009.
  42. Yang L., Cao Y.Y., Qu Y.J. et al. Sanger sequencing for the diagnosis of spinal muscular atrophy patients with survival motor neuron gene 1 compound heterozygous mutation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2017;97(6):418–23. PMID: 28219127. DOI: 10.3760/cma.j.sn.0376-2491.2017.06.004.
  43. Yin Hong Z., Jing H., Yunqian Z. et al. The analysis of the association between the copy numbers of survival motor neuron gene 2 and neuronal apoptosis inhibitory protein genes and the clinical phenotypes in 40 patients with spinal muscular atrophy: observational study medicine (Baltimore) 2020;99(3):e18809. PMID: 32011487. DOI: 10.1097/MD.00000000000018809.
  44. MacDonald W.K., Hamilton D., Kuhle S. SMA carrier testing: a meta-analysis of differences in test performance by ethnic group. *Prenat Diagn* 2014;34(12):1219–26. PMID: 25059567. DOI: 10.1002/pd.4459.
  45. Rudnik-Schöneborn S., Lützenrath S., Borkowska J. Analysis of creatine kinase activity in 504 patients with proximal spinal muscular atrophy types I–III from the point of view of progression and severity. *Eur Neurol* 1998;39(3):154–62. PMID: 9605392. DOI: 10.1159/000007926.
  46. Bersanini C., Khirani S., Ramirez A. et al. Nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children with neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2012;39(5):1206–12. PMID: 22135279. DOI: 10.1183/09031936.00087511.
  47. Ørngreen M.C., Zacho M., Hebert A. et al. Patients with severe muscle wasting are prone to develop hypoglycemia during fasting. *Neurology* 2003;61(7):997–1000. PMID: 14557579. DOI: 10.1212/01.wnl.0000086813.59722.72.
  48. Hausmanowa-Petrusewicz I., Karwańska A. Electromyographic findings in different forms of infantile and juvenile proximal spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 1986;9(1):37–46. PMID: 3951479. DOI: 10.1002/mus.880090106.
  49. Bromberg M.B., Swoboda K.J. Motor unit number estimation in infants and children with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2002;25(3):445–7. PMID: 11870724. DOI: 10.1002/mus.10050.
  50. Oudeman J., Eftimov F., Strijkers G.J. et al. Diagnostic accuracy of MRI and ultrasound in chronic immune-mediated neuropathies. *Neurology* 2020;7;94(1):e62–74. PMID: 31827006. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008697.
  51. Zalneraitis E.L., Halperin J.J., Grunnet M.L. et al. Muscle biopsy and the clinical course of infantile spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 1991;6(4):324–8. PMID: 1940134. DOI: 10.1177/088307389100600407.
  52. Wijngaarde C.A., Blank A.C., Stam M. et al. Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:67. PMID: 28399889. DOI: 10.1186/s13023-017-0613-5.
  53. Palladino A., Passamano L., Taglia A. et al. Low bone mineral density and fractures are highly prevalent in pediatric patients with spinal muscular atrophy regardless of disease severity. *Neuromuscul Disord* 2017;27(4):331–7. PMID: 28258940. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.01.019.
  54. Wasserman H.M., Hornung L.N., Stenger P.J., Rutter M.M. Low bone mineral density and fractures are highly prevalent in pediatric patients with spinal muscular atrophy regardless of disease severity. *Neuromuscul Disord* 2017;27(4):331–7. PMID: 28258940. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.01.019.
  55. Vai S., Bianchi M.L., Moroni I. et al. Bone and spinal muscular atrophy. *Bone* 2015;79:116–20. PMID: 26055105. DOI: 10.1016/j.bone.2017.01.019.
  56. Chua K., Tan C.Y., Chen Z. et al. Long-term follow-up of pulmonary function and scoliosis in patients with Duchenne's muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *J Pediatr Orthop* 2016;36(1):63–9. PMID: 26642076. DOI: 10.1097/bpo.0000000000000396.
  57. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H. et al. SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):197–207. PMID: 29305137. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.
  58. Cherry J.J., Kobayashi D.T., Lynes M.M. et al. Assays for the identification and prioritization of drug candidates for spinal muscular atrophy. *Assay Drug Dev Technol* 2014;12:315–41. PMID: 25147906. DOI: 10.1089/adt.2014.587.
  59. Pattali R., Mou Y., Li XJ. AAV9 Vector: a Novel modality in gene therapy for spinal muscular atrophy. *Gene Therapy* 2019; 26:287–95. PMID: 31243392. DOI: 10.1038/s41434-019-0085-4.
  60. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T. et al. ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1723–32. PMID: 29091570. DOI: 10.1056/nejmoa1702752.
  61. Dangouloff T., Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2019;15:1153–61. PMID: 31632042. DOI: 10.2147/TCRM.S172291.
  62. De Vivo D.C., Bertini E., Swoboda K.J. et al. NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019;29(11):842–56. PMID: 31704158. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.007.
  63. Glascock J., Sampson J., Haidet-Phillips A. et al. Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(2):145–58. PMID: 29614695. DOI: 10.3233/JND-180304.
  64. Aton J., Davis R.H., Jordan K.C. et al. Vitamin D intake is inadequate in spinal muscular atrophy type I cohort:

- correlations with bone health. *J Child Neurol* 2014;29(3):374–80. PMID: 23334077. DOI: 10.1177/0883073812471857.
65. Shoval H.A., Antelis E., Hillman A. et al. Onabotulinum toxin A injections into the salivary glands for spinal muscle atrophy type I: a prospective case series of 4 patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2018;97(12):873–8. PMID: 30439739. DOI: 10.1097/phm.0000000000000989.
66. McGeachan A.J., McDermott C.J. Management of oral secretions in neurological disease. *Pract Neurol* 2017;17:96–103. PMID: 28188210. DOI: 10.1136/practneurol-2016-001515.
67. McElroy M.J., Shaner A.C., Crawford T.O. et al. Growing rods for scoliosis in spinal muscular atrophy: structural effects, complications, and hospital stays. *Spine* 2011;36(16):1305–11. PMID: 21730818. DOI: 10.1097/brs.0b013e3182194937.
68. Fujak A., Raab W., Schuh A. et al. Operative treatment of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy: results of 41 patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2012;132(12):1697–706. PMID: 23053190. DOI: 10.1007/s00402-012-1610-8.
69. Livingston K., Zurakowski D., Snyder B. Growing Spine Study Group, Children's Spine Study Group. Parasol rib deformity in hypotonic neuromuscular scoliosis: a new radiographical definition and a comparison of short-term treatment outcomes with VEPTR and growing rods. *Spine* 2015;40(13):E780–6. PMID: 26356068. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000911.
70. Barnéras C., Quijano S., Mayer M. et al. Multicentric study of medical care and practices in spinal muscular atrophy type I over two 10-year periods. *Arch Pediatr* 2014;21(4):347–54. PMID: 24630620. DOI: 10.1016/j.arcped.2014.01.017.
71. Durkin E.T., Schroth M.K., Helin M., Shaaban A.F. Early laparoscopic fundoplication and gastrostomy in infants with spinal muscular atrophy type I. *J Pediatr Surg* 2008;43(11):2031–7. PMID: 18970936. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.05.035.
72. Simonds A.K. Home mechanical ventilation: an overview. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(11):2035–44. PMID: 27560387. DOI: 10.1513/annalsats.201606-454fr.
73. Moore G.E., Lindenmayer A.W., McConchie G.A. et al. Describing nutrition in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Neuromuscul Disord* 2016;26(7):395–404. PMID: 27241822. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.05.005.
74. Schofield C. An annotated bibliography of source material for basal metabolic rate data. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985;39(1):42–91. PMID: 3900006.
75. Stoimenis D., Spyridonidou C., Theofanidou S. et al. Euglycemic ketoacidosis in spinal muscular atrophy. *Case Rep Pediatr* 2019;27:2862916. PMID: 30809411. DOI: 10.1155/2019/2862916.
76. Davis R.H., Godshall B.J., Seffrood E. et al. Nutritional practices at a glance: spinal muscular atrophy type I nutrition survey findings. *J Child Neurol* 2014;29(11):1467–72. PMID: 24097849. DOI: 10.1177/0883073813503988.
77. Sepúlveda C., Marlin A., Yoshida T., Ullrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:91–6. PMID: 12231124. DOI: 10.1016/s0885-3924(02)00440-2.
78. Pastrana T., Jünger S., Ostgathe C. et al. A matter of definition – key elements identified in a discourse analysis of definitions of palliative care. *Palliat Med* 2008;22:222–32. PMID: 18477716. DOI: 10.1177/0269216308089803.
79. Wang C.H., Finkel R.S., Bertini E.S. et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22(8):1027–49. PMID: 17761659. DOI: 10.1177/0883073807305788.
80. Bach J.R. Medical considerations of long-term survival of Werdnig-Hoffmann disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:349–55. PMID: 17449979. DOI: 10.1097/PHM.0b013e31804b1d66.
81. Garcia-Salido A., de Paso-Mora M.G., Monleon-Luque M., Martino-Alba R. Palliative care in children with spinal muscular atrophy type I: what do they need? *Palliat Support Car* 2015;13:313–7. PMID: 24565112. DOI: 10.1017/S1478951514000042.
82. Hull J., Aniapravan R., Chan E. et al. Guidelines for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *British Thoracic Society Respiratory Management of Children with Neuromuscular Weakness Guideline Group*. *Thorax* 2012;67(1):i1–i40. PMID: 22730428. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201964.
83. Geevasinga N., Ryan M.M. Physician attitudes towards ventilator support for spinal muscular atrophy type I in Australasia. *J Paediatrics Child Health* 2007;43:790–4. PMID: 17803671. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2007.01197.x.
84. Hardart M.K., Burns J.P., Truong R.D. Respiratory support in spinal muscular atrophy type I: a survey of physician practices and attitudes. *Pediatrics* 2002;110:e24. PMID: 12165623. DOI: 10.1542/peds.110.2.e24.
85. Dybwik K., Tollali T., Nielsen E.W. et al. Why does the provision of home mechanical ventilation vary so widely? *Chronic Respir Dis* 2010;7:67–73. PMID: 20015913. DOI: 10.1177/1479972309357497.
86. Mah J.K., Thannhauser J.E., Kolski H. et al. Parental stress and quality of life in children with neuromuscular disease. *Pediatr Neurol* 2008;39:102–7. PMID: 18639753. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.04.011.
87. Engel J.M., Kartin D., Carter G.T. et al. Pain in youths with neuromuscular disease. *Am J Hosp Palliat Care* 2009;26(5):405–12. PMID: 19820205. DOI: 10.1177/1049909109346165.
88. Dunaway S., Montes J., McDermott M.P. et al. Physical therapy services received by individuals with spinal muscular atrophy (SMA). *J Pediatr Rehabil Med* 2016;9(1):35–44. PMID: 26966799. DOI: 10.3233/PRM-160360.
89. Cunha M.C., Oliveira A.C., Labronici R.H., Gabbai A.A. Spinal muscular atrophy type II (intermediary) and III (Kugelberg-Welander). Evolution of 50 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54(3):402–6. PMID: 9109983. DOI: 10.1590/s0004-282x1996000300007.
90. Keefe F.J., Surwit R.S. Electromyographic biofeedback: behavioral treatment of neuromuscular disorders. *J Behav Med* 1978;1(1):13–24. PMID: 556109. DOI: 10.1007/BF00846583.
91. Kelle B., Tas D., Erkan D. Kinesio taping application in a pediatric patient with spinal muscular atrophy. *Cukurova Medical Journal* 2016;41:386–9. PMID: 556109. DOI: 10.1007/BF00846583.
92. Fujak A., Kopschina C., Forst R. et al. Use of orthoses and orthopaedic technical devices in proximal spinal muscular atrophy. Results of survey in 194 SMA patients. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2011;6(4):305–11. PMID: 20939690. DOI: 10.3109/17483107.2010.525292.
93. Demir Y.P. Neuromuscular diseases and rehabilitation. *Neurological Physical Therapy*, 2017. P. 176–214
94. Luc M., Bensoussan L., Viton J.M. et al. A patellar tendon-bearing orthosis and orthopaedic shoes. Gait recovery in a distal spinal muscular atrophy patient wearing a patellar tendon-bearing orthosis and orthopedic shoes. *Rehabil Med* 2007;39(2):181–4. PMID: 17351703. DOI: 10.2340/16501977-0025.
95. Subasi S., Yildiz T.I., Bulut N. et al. G.P.243: Orthosis usage and ambulation levels in different clinical types of SMA. *Neuromuscul Disord* 2014;24(9–10):889–90.
96. Dunaway S., Montes J., O'Hagen J. et al. Independent mobility after early introduction of a power wheelchair in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2013;28(5):576–82. DOI: 10.1177/0883073812449383.

**Состав рабочей группы**

**Артемьева Светлана Брониславовна** — к.м.н., невролог, заведующая отделением психоневрологии и эпилептологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

**Белоусова Елена Дмитриевна** — д.м.н., профессор, невролог, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

**Влодавец Дмитрий Владимирович** — к.м.н., невролог, старший научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

**Вольский Григорий Болиславович** — врач травматолог-ортопед, ортезист ООО «Тюменский реабилитационный центр», Тюмень.

**Германенко Ольга Юрьевна** — учредитель и председатель правления благотворительного фонда «Семьи СМА», Москва.

**Грознова Ольга Сергеевна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела детской кардиологии и нарушений ритма сердца ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

**Гузева Валентина Ивановна** — д.м.н., профессор, невролог, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», член-корреспондент Российской академии естествознания, главный внештатный специалист Минздрава России, Санкт-Петербург.

**Забненкова Виктория Владимировна** — к.м.н., врач лабораторный генетик, старший научный сотрудник лаборатории ДНК диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва.

**Ижевская Вера Леонидовна** — д.м.н., врач-генетик, заместитель директора по науке ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», председатель Российского общества медицинских генетиков, Москва.

**Ильина Елена Степановна** — к.м.н., невролог, заведующая детским психоневрологическим отделением ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

**Кенис Владимир Маркович** — д.м.н., заместитель директора ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» Минздрава России, руководитель отделения патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний, член Европейского общества детских ортопедов и Американской академии церебрального паралича, Санкт-Петербург.

**Киселев Антон Вячеславович** — к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной генетики и геномной терапии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, ассоциированный участник Европейского консорциума TREAT-NMD, Санкт-Петербург.

**Кокорина Анна Александровна** — невролог ГАУЗ ТО ДПН ЛРЦ «Надежда», Тюмень.

**Колесов Сергей Васильевич** — д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии позвоночника ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва.

**Комарова Оксана Николаевна** — к.м.н., педиатр, гастроэнтеролог, диетолог, старший научный сотрудник отдела гастроэнтерологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

**Кузенкова Людмила Михайловна** — д.м.н., профессор, невролог, начальник Центра детской психоневрологии, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва.

**Курбатов Сергей Александрович** — к.м.н., невролог, генетик, врач функциональной диагностики, АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», Воронеж.

**Куцев Сергей Иванович** — д.м.н., врач-генетик, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», заведующий кафедрой молекулярной и клеточной генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, председатель Этического комитета Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков России, Москва.

**Леончук Сергей Сергеевич** — к.м.н., травматолог-ортопед, заведующий травматолого-ортопедическим отделением № 6 клиники нейроортопедии ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган.

**Медведева Светлана Николаевна** — невролог ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, главный детский внештатный невролог Курганской области, Курган.

**Очирова Полина Вячеславовна** — к.м.н., травматолог-ортопед клиники патологии позвоночника и редких заболеваний отделения № 1 ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова», Курган.

**Полевиченко Елена Владимировна** — д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ «ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Правления Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи, Москва.

**Поляков Александр Владимирович** — д.б.н., профессор, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член-корреспондент РАН, Москва.

**Попков Дмитрий Арнольдович** — д.м.н., профессор РАН, травматолог-ортопед высшей категории, руководитель клиники нейроортопедии ФГБУ «РНЦ ВТО им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, член-корреспондент Французской академии наук, Курган.

**Прокопьев Геннадий Германович** — к.м.н., анестезиолог-реаниматолог, доцент кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФУВ ФГАОУ «ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник и заведующий отделением «Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям» им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва.

**Руденко Дмитрий Игоревич** — д.м.н., профессор, заместитель главного врача СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург.

**Рябых Татьяна Викторовна** — педиатр высшей категории ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган.

**Рябых Сергей Олегович** — д.м.н., травматолог-ортопед высшей категории, руководитель клиники патологии позвоночника и редких заболеваний ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, директор по образованию в направлении «ортопедия» российского представительства Международной ассоциации спинальных хирургов AOSpine, член Ассоциации по изучению метода Илизарова ASAMI Россия, член Всероссийского общества травматологов-ортопедов, Курган.

**Савва Наталья Николаевна** — к.м.н., доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заместитель главного внештатного специалиста по паллиативной помощи детскому населению, Москва.

**Савин Дмитрий Михайлович** — к.м.н., нейрохирург, травматолог-ортопед, заведующий травматолого-ортопедическим отделением № 9 клиники патологии позвоночника и редких заболеваний ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган.

**Сапего Елена Юрьевна** — невролог отделения паллиативной помощи детям ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург.

**Сулов Василий Михайлович** — невролог, ассистент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург.

**Тозлиян Елена Васильевна** — к.м.н., детский эндокринолог, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

**Третьякова Анастасия Николаевна** — анестезиолог-реаниматолог высшей категории, руководитель службы детской анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган.

**Феклистов Дмитрий Александрович** — травматолог-ортопед; ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

**Филатов Егор Юрьевич** — травматолог-ортопед клиники патологии позвоночника и редких заболеваний ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган.

**Штабницкий Василий Андреевич** – к.м.н., пульмонолог, доцент кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, эксперт благотворительного фонда «Живи сейчас», Москва.

**Шукшина Лариса Анатольевна** – педиатр, заведующая отделением паллиативной помощи детям Областной детской клинической больницы, Екатеринбург.

**Конфликт интересов:**

- |                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Артемьева Светлана Брониславовна | Образовательные гранты и гонорары за лекции от компаний «Янсен Силаг», «Рош», «РТС» по проблемам нервно-мышечных заболеваний. Урегулирование конфликта – не имеет финансовых интересов в указанных компаниях, не участвовала в написании раздела «Патогенетическая терапия»   |
| Белюсова Елена Дмитриевна        | Гонорар от компании «Янсен Силаг» за лекцию. Урегулирование конфликта – в лекции обсуждались только вопросы диагностики СМА   |
| Влодавцев Дмитрий Владимирович   | Главный исследователь в международных клинических протоколах со спонсорством компаний PTC Therapeutics, F. Hoffmann-La Roche, Novartis, Biogen, NS Pharma, Sarepta Therapeutics, Pfizer, Avexis. Гонорар за лекции от компаний PTC Therapeutics, F. Hoffmann-La Roche, Janssen, Novartis, «Пик-Фарма». Урегулирование конфликта – не имеет финансовых интересов в указанных компаниях, не участвовал в написании раздела «Патогенетическая терапия» |
| Штабницкий Василий Андреевич     | Гонорар от компании «Янсен Силаг» за лекцию. Урегулирование конфликта – в лекции обсуждались только вопросы респираторной поддержки при СМА   |

**Конфликт интересов отсутствует:**

Вольский Григорий Болиславович, Германенко Ольга Юрьевна, Грознова Ольга Сергеевна, Гузева Валентина Ивановна, Ижевская Вера Леонидовна, Ильина Елена Степановна, Забненкова Виктория Владимировна, Кенис Владимир Маркович, Киселев Антон Вячеславович, Кокорина Анна Александровна, Колесов Сергей Васильевич, Комарова Оксана Николаевна, Кузенкова Людмила Михайловна, Курбатов Сергей Александрович, Леончук Сергей Сергеевич, Медведева Светлана Николаевна, Очирова Полина Вячеславовна, Полевиченко Елена Владимировна, Попков Дмитрий Арнольдович, Поляков Александр Владимирович, Прокопьев Геннадий Германович, Руденко Дмитрий Игоревич, Рябых Татьяна Викторовна, Рябых Сергей Олегович, Савва Наталья Николаевна, Савин Дмитрий Михайлович, Сапего Елена Юрьевна, Суслов Василий Михайлович, Тозлиян Елена Васильевна, Третьякова Анастасия Николаевна, Феклистов Дмитрий Александрович, Филатов Егор Юрьевич, Шукшина Лариса Анатольевна.

### Методология разработки клинических рекомендаций

#### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-неврологи, ортопеды-травматологи, нейрохирурги, педиатры, анестезиологи-реаниматологи, гастроэнтерологи, диетологи, пульмонологи, детские кардиологи, врачи ЛФК и физиотерапевты.
2. Студенты медицинских вузов, ординаторы, аспиранты.

**Методы, используемые для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных MEDLINE и PubMed.

**Глубина поиска** — 10 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

#### Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу рекомендаций. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) или УДД в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме (табл. 3 и 4).

#### Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Таблица 3. Шкала оценки уровня достоверности доказательств для диагностических вмешательств\*

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 4. Шкала определения уровня достоверности доказательств для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств\*

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Далее определялся уровень убедительности рекомендаций (табл. 5).

Таблица 5. Шкала определения уровня убедительности рекомендаций (УУР) для диагностических, лечебных и профилактических мероприятий\*

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

\*Материалы для разработки клинических рекомендаций (<https://rosmedex.ru/kr/reco>).

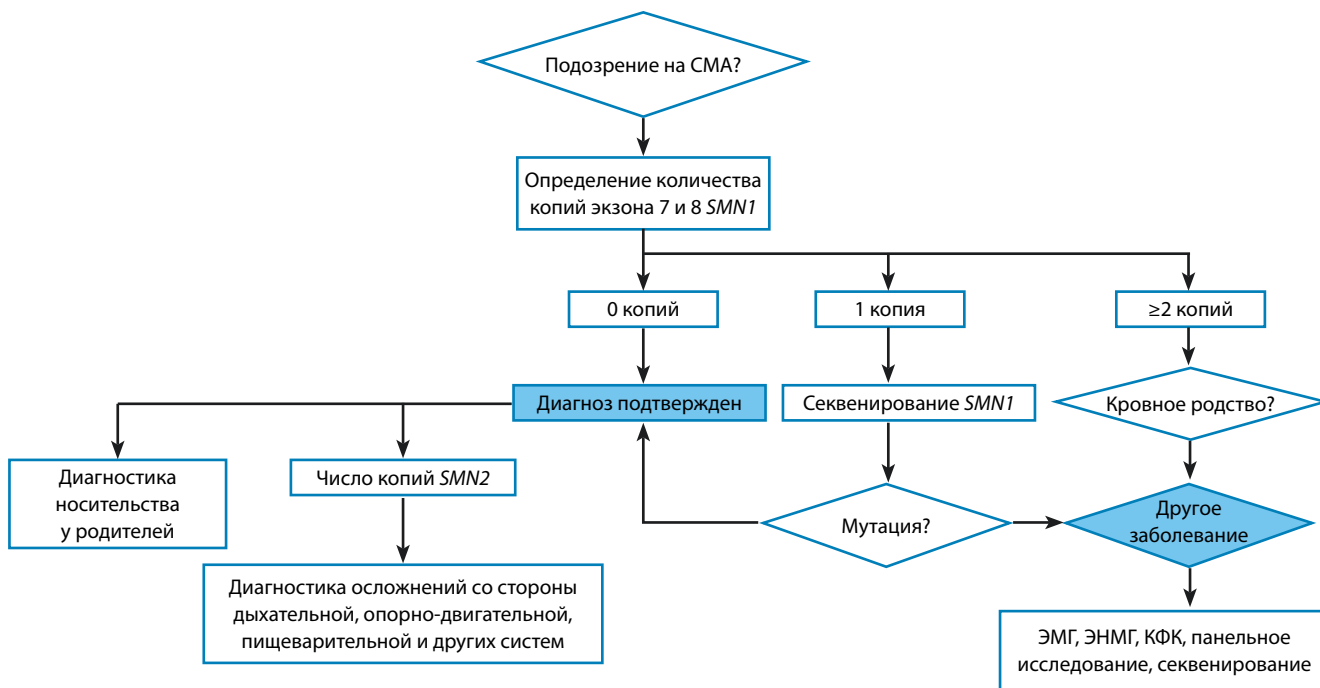
Приложение АЗ

#### Связанные документы

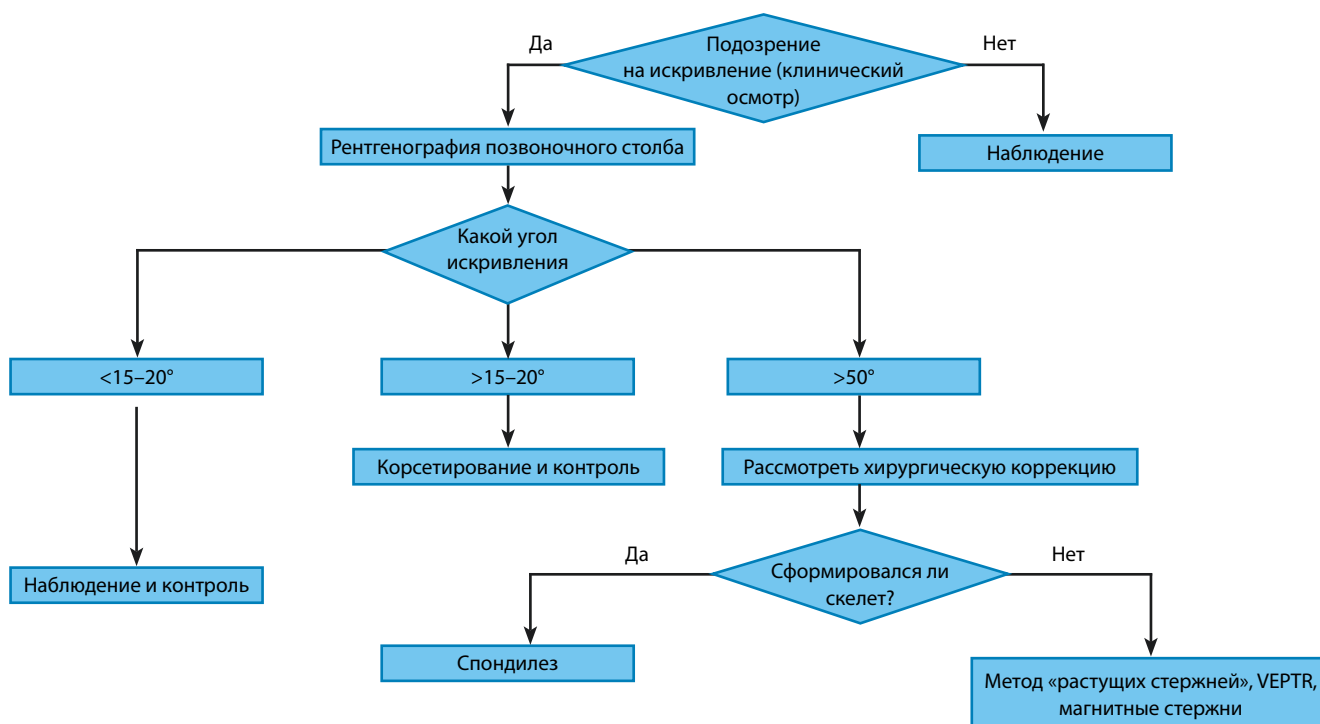
1. Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения Российской Федерации) от 13 октября 2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 октября 2015 г. № 700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование».
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 декабря 2012 г. № 1047н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю «неврология».
4. Инструкция по применению лекарственного препарата нусинерсен от 19.08.2019 ЛП-005730, доступно на веб-портале Государственного реестра лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru/>).

## Алгоритмы ведения пациента

## 1. Алгоритм диагностики СМА 5q

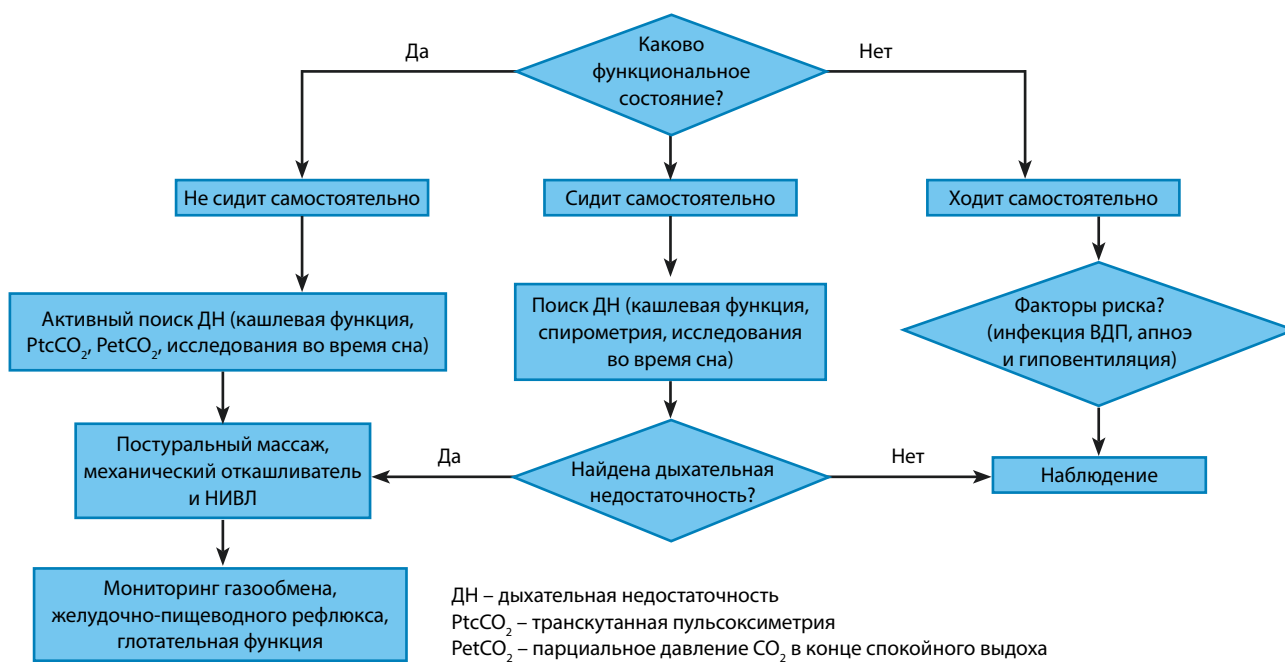


## 2. Алгоритм ортопедической тактики диагностики и лечения сколиоза у пациента со СМА 5q

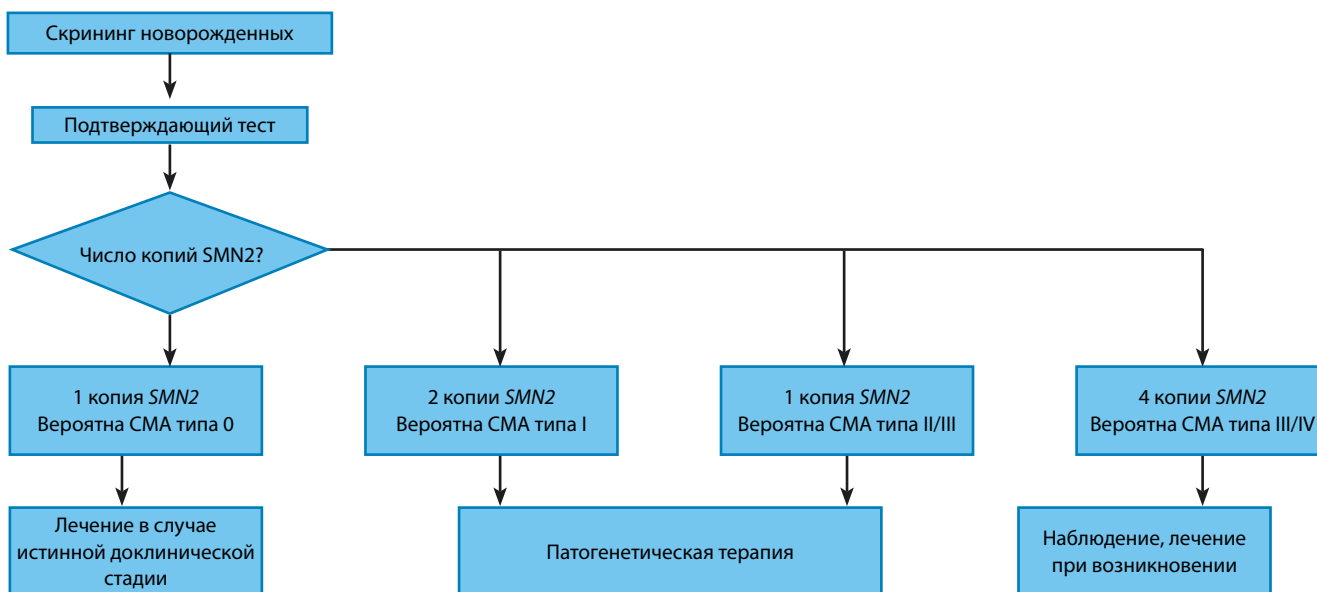




### 3. Алгоритм респираторной поддержки у пациента со СМА 5q



### 4. Алгоритм пресимптоматической терапии СМА 5q







### Информация для пациентов

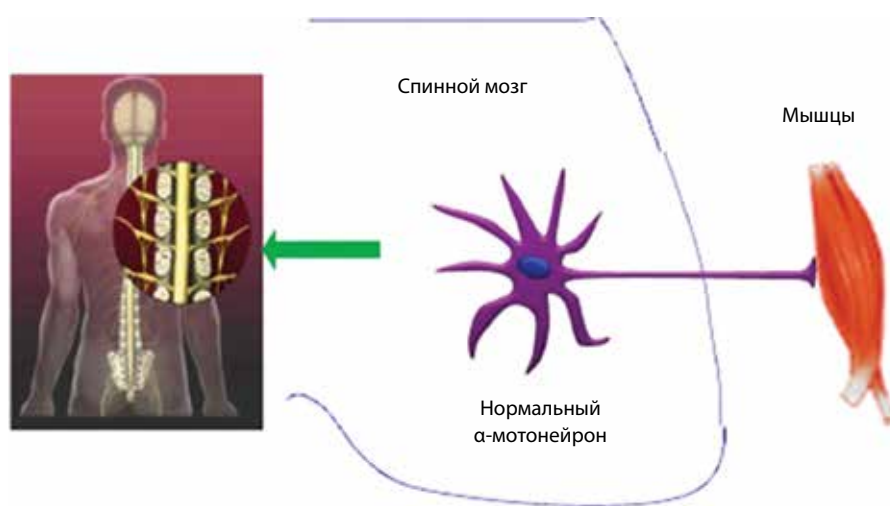
#### Что такое спинальная мышечная атрофия?

Спинальная мышечная атрофия (далее СМА) – это генетическое прогрессирующее, иногда смертельное нервно-мышечное заболевание<sup>1</sup>. Несмотря на то что новые случаи встречаются достаточно редко, многие люди живут со СМА. СМА поражает примерно одного из 6–10 тыс детей и является ведущей в мире генетической причиной смерти детей до 2 лет<sup>2,3</sup>. Независимо от тяжести все люди со СМА теряют двигательные функции<sup>1</sup>.

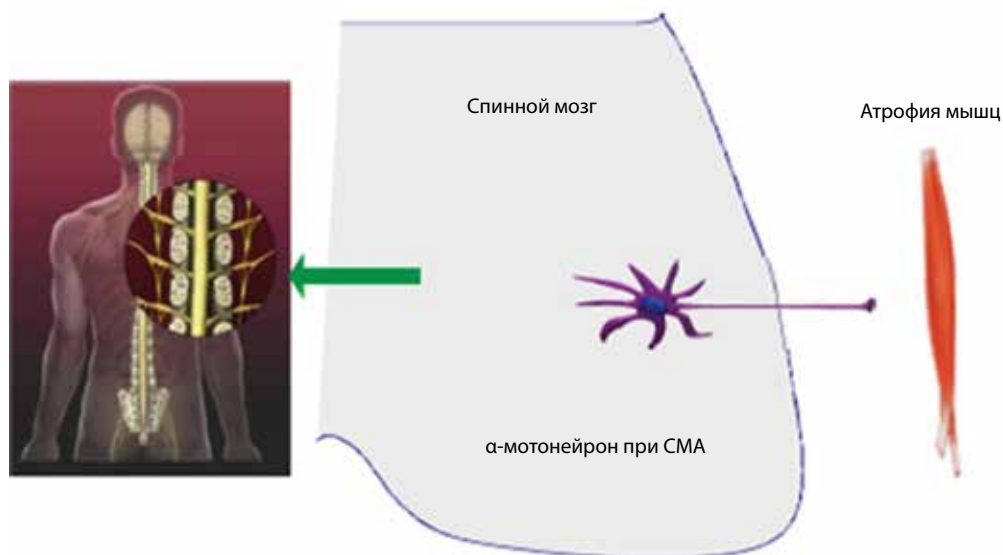
#### СМА обычно подразделяют на 4 основных типа<sup>8</sup>:

 <p style="text-align: center;"><b>СМА I</b></p> <p>Проявляется в возрасте до 6 мес. При естественном развитии заболевания дети не достигают способности перевернуться или сидеть, а ожидаемая продолжительность жизни составляет &lt;2 лет<sup>8</sup>.</p>	 <p style="text-align: center;"><b>СМА II</b></p> <p>Проявляется в возрасте от 6 до 18 мес. При естественном развитии заболевания дети не достигают способности ходить, может требоваться использование моторизованной инвалидной коляски<sup>1</sup>.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>СМА III</b></p> <p>Диагноз может возникнуть вплоть до подросткового возраста. При естественном развитии заболевания после периода нормального развития люди постепенно теряют подвижность, иногда и способность ходить<sup>1</sup>.</p>	 <p style="text-align: center;"><b>СМА IV</b></p> <p>Диагноз обычно устанавливается в зрелом возрасте. При естественном развитии заболевания люди могут испытывать умеренные двигательные нарушения и мышечную слабость<sup>1</sup>.</p>

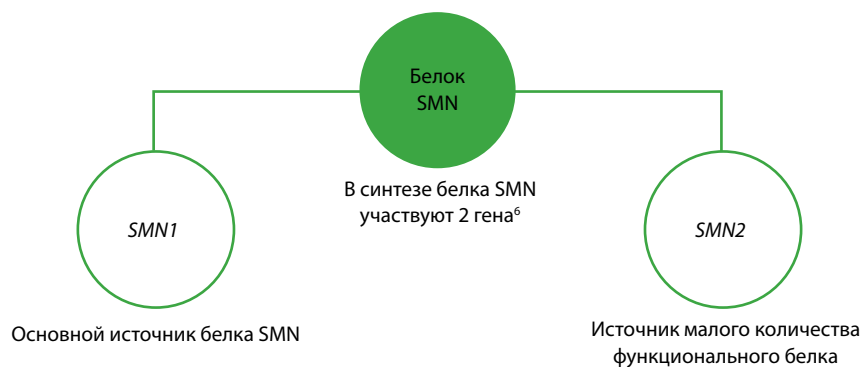
При СМА возникает дисфункция или гибель  $\alpha$ -мотонейронов<sup>1</sup>.  $\alpha$ -Мотонейроны спинного мозга иннервируют скелетные мышцы и отвечают за сокращение мышц.



Из-за недостатка особого белка – белка SMN – при СМА возникает гибель  $\alpha$ -мотонейронов

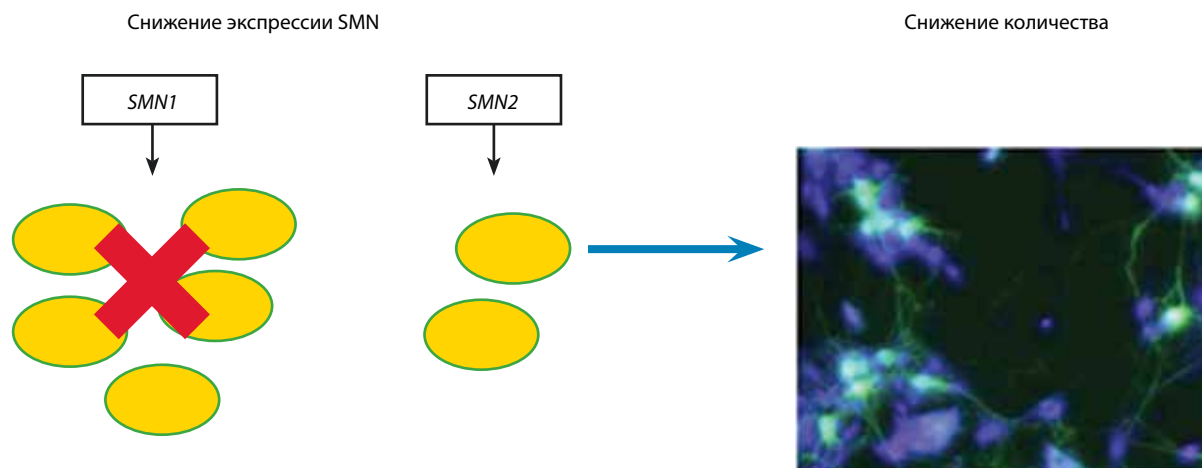


Белок SMN необходим для функционирования мотонейронов в спинном мозге<sup>1</sup>



**При СМА количество синтезируемого белка SMN недостаточно для выживания нейронов**

- Заболевание СМА вызвано делецией или мутацией гена *SMN1*, что приводит к снижению уровня белка SMN<sup>4</sup>
- Если ген *SMN1* не работает, единственным источником белка SMN становится ген *SMN2*, однако он производит недостаточно функционального белка SMN<sup>6</sup>



### Как проявляется спинальная мышечная атрофия у ребенка?

У каждого пациента со СМА имеются индивидуальные нарушения, а симптомы могут различаться в зависимости от возраста начала и тяжести заболевания. Дети могут испытывать прогрессирующую слабость в мышцах, расположенных ближе к центру тела, таких как плечи, бедра и таз. Могут также поражаться мышцы, участвующие в дыхании и глотании<sup>8</sup>.

СМА не влияет на нейроны, ответственные за интеллект<sup>9,10,11</sup>.

### Что нужно знать о гене *SMN2*?

У всех больных СМА имеется хотя бы один «резервный ген», который называют *SMN2*. Структура гена *SMN2* подобна структуре гена *SMN1*, но только небольшая часть продуцируемого им белка SMN (10 %) является полностью функциональной. Этого количества белка SMN недостаточно для поддержания выживаемости мотонейронов<sup>12–14</sup>.

Количество генов *SMN2* может быть разным; большее число копий *SMN2* связывают с более низкой тяжестью симптомов СМА<sup>14–16</sup>.

Поскольку заболевание проявляется самыми разными симптомами, по числу копий *SMN2* степень тяжести прогнозировать сложно. При этом специалисты рекомендуют при принятии решения об оказании помощи учитывать не только число копий *SMN2*, но и функциональные способности ребенка<sup>17</sup>.

### Как происходит наследование спинальной мышечной атрофии?

Спинальная мышечная атрофия — аутосомно-рецессивное заболевание, то есть риск заболеть появляется у ребенка в том случае, если он унаследует по одному гену *SMN1* с мутациями от каждого родителя. Если ребенок унаследует всего один дефектный ген *SMN1*, он считается «носителем». Носители не имеют симптомов заболевания<sup>18</sup>.

Если в семейном анамнезе есть спинальная мышечная атрофия, то Ваши шансы оказаться носителем будут выше среднего. При принятии решений, связанных с планированием семьи, Вам полезно будет проконсультироваться со своим врачом.

### Как диагностировать СМА?

Врач-генетик или врач-невролог могут назначить генетический анализ, который позволит подтвердить либо исключить заболевание.

С целью подтверждения диагноза проводят молекулярно-генетический анализ крови. Он показывает, имеется ли у пациента мутация в гене *SMN1*. Кроме того, нужно определить число копий гена *SMN2*<sup>17</sup>.

Могут быть назначены и другие диагностические исследования, в том числе дополнительный генетический анализ, электромиография или анализ крови

для измерения уровня креатинкиназы. Эти исследования не могут с высокой точностью подтвердить диагноз СМА, однако позволяют исключить другие похожие заболевания.

**Комплексный подход к оказанию медицинской помощи**, в котором участвуют специалисты самого разного профиля, может помочь улучшить общее состояние здоровья и выживаемость<sup>17</sup>.

Аспектов медицинской помощи много, и родителям совместно с врачом предстоит принимать разные решения, так как у каждого ребенка симптомы проявляются по-своему. Учитывая, что каждый пациент со СМА имеет разные симптомы и проявления, члены команды и степень их вовлеченности могут меняться в зависимости от потребностей и обстоятельств. Родителям как главным членам этой команды рекомендуется тесно сотрудничать с врачом своего ребенка, чтобы сформировать команду по оказанию помощи, которая лучше всего подойдет для их семьи.

**Дыхательная функция.** Помощь для поддержки дыхательной функции занимает центральное место в ведении пациентов со СМА. Из-за слабости мышц грудной клетки может снижаться способность эффективного дыхания и откашливания, отчего повышается риск инфекции.

Неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ) — метод, который позволяет исключить или отсрочить инвазивное вмешательство. Специальная аппаратура, такая как аппарат двухфазной вентиляции с положительным давлением в дыхательных путях (Би-ПАП), обеспечивает постоянный приток воздуха в легкие через маску, закрывающую рот и/или нос. В домашних условиях можно также использовать откашливатель.

Инвазивная искусственная вентиляция легких обеспечивает безопасную подачу воздуха в легкие через эндотрахеальную трубку, введенную через рот пациента (интубация), или непосредственно в трахею через небольшое рассечение в шее (трахеотомия).

**Ортопедия.** Сколиоз (искривление позвоночника) — распространенная проблема у детей со спинальной мышечной атрофией, обусловленная мышечной слабостью. Ортопед может порекомендовать применение средств поддержания позы (ортезирование) или хирургическую коррекцию сколиоза<sup>19</sup>.

**Питание.** Из-за мышечной слабости дети со СМА могут терять способность жевать и глотать. Возникает риск вдыхания пищи и жидкости в легкие во время еды и развития респираторных инфекций. Родители и врачи могут принять решение об установке временного или постоянного зонда с целью обеспечения ребенка необходимыми пищей и жидкостью<sup>19</sup>. Зонды бывают 2 типов: назальные и абдоминальные. Назогастральные зонды вводятся через нос; пища поступает непосредственно в желудок. Обычно они устанавливаются, если зонд требуется на короткое время. Гастростомические трубки устанавливаются хирургическим путем через брюшную

стенку в желудок. Они достаточно просты в обслуживании и являются хорошим вариантом для детей, которым требуется долгосрочная поддержка при кормлении.

**Физиотерапия.** Дети со СМА могут быть чересчур слабыми для совершения движений в полном объеме. Возникает риск развития контрактур, которые в дальнейшем могут стать постоянными и ограничивать движения. ЛФК может состоять из упражнений по восстановлению гибкости и общих функциональных возможностей. В определенных случаях вертикализатор позволяет улучшить прочность костей и может использоваться в домашних условиях<sup>19</sup>.

Кроме вышеперечисленных специалистов, в состав команды медицинской помощи могут также входить и другие специалисты, в том числе врачи и иные специалисты из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь.

**Важные ресурсы.** Существуют международные и российские организации, проекты и сообщества, призван-

ные помочь облегчить жизнь пациентов со СМА и их семей.

#### Пациентские организации

**SMA Europe** — Европейская пациентская организация, созданная в 2006 г, которая объединяет пациентские и исследовательские организации всей Европы, посвященные спинальной мышечной атрофии. Посетите [sma-europe.eu](http://sma-europe.eu)

**Семья СМА** — Российская пациентская организация, часть SMA Europe, созданная в 2015 г. Предлагает множество проектов для пациентов и их семей, таких как горячая линия, и полезной информации, такой как детальное описание болезни и библиотека публикаций. Посетите [f-sma.ru](http://f-sma.ru).

#### Интернет-ресурсы

**TogetherInSMA** — международный веб-сайт, созданный для информирования пациентов со СМА и их семей. Посетите [togetherinsma.com](http://togetherinsma.com).

## ЛИТЕРАТУРА

1. CureSMA.org. Voice of the Patient Report. [URL: <http://www.curesma.org/documents/advocacy-documents/sma-voice-of-the-patient.pdf>].
2. Verhaart E.C., Robertson A., Wilson I.J. et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy- a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):124.
3. Farrar M.A., Kiernan M.C. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics* 2015;12(2):290–302. PMID: 25413156. DOI: 10.1007/s13311-014-0314-x.
4. Lefebvre S., Bürglen L., Reboulet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy — determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65. PMID: 7813012. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
5. Farrar M.A., Park S.B., Vucic S. et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017;81(3):355–68. PMID: 28026041. DOI: 10.1002/ana.24864.
6. Hamilton G., Gillingwater T.H. Spinal muscular atrophy: going beyond the motorneuron. *Trends Mol Med* 2013; 19(1):40–50. PMID: 23228902. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.11.002.
7. Rubin L.R. Predicting systemic defects in SMA. [URL: <http://www.smafoundation.org/wp-content/uploads/2012/03/SMA-Overview.pdf>].
8. Finke R., Bertini E., Muntoniet F. et al. 209<sup>th</sup> ENMC International Workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in spinal muscular atrophy 7–9 November 2014, Heemskerk, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2015;25(7):593–602. PMID: 26045156. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.04.009.
9. Cure SMA. At School, 2016. [URL: <http://www.curesma.org/support-care/living-with-SMA/daily-life/at-school>].
10. National Organization for Rare Disorders. Werdnig-Hoffman Disease, 2012. [URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/werdnig-hoffmann-disease>].
11. Iannaccone S.T. Modern management of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22(8):974–8. PMID: 17761652. DOI: 10.1177/0883073807305670.
12. Cure SMA. Cure SMA Medical Provider Information Kit. [URL: <http://www.curesma.org/documents/support-care-documents/2016-sma-awareness-mpak.pdf>].
13. Cherry J.J., Evans M.C., Ni J. et al. Identification of novel compounds that increase SMN protein levels using an improved SMN2 reporter cell assay. *J Biomol Screen* 2012;17(4):481–95. PMID: 22233647. DOI: 10.1177/1087057111431605.
14. Darras B.T., Royden Jones H. J., Ryan M.M. et al. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence: A Clinician's Approach*. 2<sup>nd</sup> ed. London, UK: Elsevier; 2015.
15. Genetics Home Reference. *SMN1* gene. 2012. [URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SMN1>].
16. Prior T.W. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2010;12(3):145–52. PMID: 20057317. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181c5e713.
17. Wang C.H., Finkel R.S., Bertini E.S. et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22(8):1027–49. PMID: 17761659. DOI: 10.1177/0883073807305788.
18. National Organization for Rare Disorders. Spinal Muscular Atrophy, 2012. [URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/spinal-muscular-atrophy/>].
19. Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103–15. PMID: 29290580. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
20. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3): 197–207. PMID: 29305137. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.

**1. Название на русском языке: Ключевые этапы двигательной активности (раздел 2)\***
**Оригинальное название:** Hammersmith Infant Neurological Exam-2 (HINE-2).

**Источник:** Bishop K.M., Montes J., Finkel R.S. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. Muscle Nerve 2018;57(1):142–6. PMID: 28556387. DOI: 10.1002/mus.25705.

**Тип:** шкала оценки.

**Назначение:** общая оценка двигательной активности у ребенка со СМА I, может использоваться для оценки эффективности терапии.

**Содержание (шаблон):**

День визита: _____ Ключевые этапы двигательной активности: Шкала HINE, раздел 2 Имя пациента _____ Инициалы пациента _____						
Удержание головы	Не удерживает голову в вертикальном положении (норма <3 мес)	Качания головы из стороны в сторону (норма в 4 мес)	Удерживает голову все время в вертикальном положении (норма в 5 мес)			Оценка:
						Возраст:
Способность сидеть	Не может сидеть	Сидит с поддержкой (норма в 4 мес)	Сидит с опорой (норма в 6 мес)	Сидит уверенно без опоры (норма в 7 мес)	В положении сидя поворачивается (норма в 10 мес)	Оценка:
						Возраст:
Сознательный захват	Отсутствие захвата	Использует всю ладонь руки	Слабый захват указательным и большими пальцами	Сильный захват		Оценка:
						Возраст:
Способность брыкаться (в положении лежа)	Нет способности брыкаться	Ноги не поднимаются горизонтально	Ноги поднимаются вверх (вертикально) (норма в 3 мес)	Может прикасаться к ноге (норма в 4–5 мес)	Может прикасаться к пальцам ног (норма в 5–6 мес)	Оценка:
						Возраст:
Способность переворачиваться	Не может переворачиваться	Поворачивается на бок (норма в 4 мес)	Поворачивается с живота на спинку или со спины на живот (норма в 6 мес)	Поворачивается со спины на живот и с живота на спину (норма в 7 мес)		Оценка:
						Возраст:
Способность ползать	Не может держать голову	Ползает на локтях (норма в 3 мес)	Ползает на вытянутых руках (норма в 4–5 мес)	Ползает на животе (норма в 8 мес)	Ползает на руках и коленях (норма в 10 мес)	Оценка:
						Возраст:
Способность стоять	Не выдерживает вес своего тела	Может выдержать вес собственного тела (норма в 4–5 мес)	Стоит с поддержкой (норма в 8 мес)	Стоит без посторонней помощи (норма в 12 мес)		Оценка:
						Возраст:
Способность ходить		Шатается (норма в 6 мес)	Медленно перемещается (держась за что-либо) (норма в 11 мес)	Ходит (норма в 15 мес)		Оценка:
						Возраст:

**Ключ (интерпретация):** оценка качественная (не балльная), в таблице обводится тот навык, который есть у ребенка на момент осмотра, то же самое делается при осмотре в динамике. Становятся очевидными приобретение/регресс основных моторных навыков.

\*Шкала в РФ не валидирована, для ее использования необходимо специальное обучение.

**2. Название на русском языке: Шкала оценки моторных функций при СМА\***

**Оригинальное название:** The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE).

**Источник:** Pera M.C., Coratti G., Forcina N. et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSSE in spinal muscular atrophy. BMC Neurol 2017;17(1):39. DOI: 10.1186/s12883-017-0790-9.

**Тип:** шкала оценки.

**Назначение:** функциональная оценка двигательной активности у пациента со СМА, может использоваться для оценки эффективности терапии.

**Содержание (шаблон):**

ШКАЛА ОЦЕНКИ МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ СМА БОЛЬНИЦЫ ХАММЕРСМИТ (HFMSSE)							
Ф.И.О.				Дата рождения			
Дата оценки				Время, затраченное на обследование			
Дата операции на позвоночнике				Оценивающий специалист			
Проба	Инструкция	2	1	0	OK	Б=	Комментарии Б = балл
1. Способность сидеть на скамье/стуле. Может сидеть на краю скамьи или на скамье/полу. Запишите лучший увиденный вариант	Ты можешь сидеть на скамье/стуле без опоры на руки, пока я считаю до 3? (без опоры под спину/с опорой или без опоры ногами)	Может сидеть без опоры на руки, пока врач считает до 3 и более	Необходима опора на одну руку для удержания баланса, пока врач считает до 3	Необходима опора на обе руки для удержания баланса. Не способен сидеть			Элемент 1 Преобладающее положение позвоночника Преобладающее положение нижних конечностей Обведите преобладающее положение позвоночника и нижних конечностей
2. Способность сидеть с выпрямленными ногами Ноги прямые = колени могут быть согнуты, но коленные чашечки должны быть обращены вверх, лодыжки должны быть расположены не дальше, чем в 10 см друг от друга	Ты можешь сидеть на полу/скамье с выпрямленными ногами без опоры на руки, пока я считаю до 3?	Может сидеть на полу/скамье с выпрямленными ногами без опоры на руки, пока врач считает до 3	Может сидеть на полу/скамье с выпрямленными ногами с опорой на одну руку, пока врач считает до 3	Может сидеть с выпрямленными ногами с опорой на обе руки, пока врач считает до 3. Или не способен сидеть с выпрямленными ногами			
3. Способность коснуться головы одной рукой в положении сидя Рука должна коснуться головы выше уровня ушей	Ты можешь коснуться одной рукой головы, не наклоняя голову?	Может дотронуться до головы одной рукой. Голова и туловище остаются в стабильном положении	Может дотронуться до головы рукой, только наклонив голову	Не может дотронуться до головы рукой, даже с помощью движения головы и туловища			Пр/Л
4. Способность коснуться головы двумя руками в положении сидя Руки должны коснуться головы выше уровня ушей	Ты можешь коснуться головы обеими руками одновременно, не наклоняя голову?	Может положить кисти обеих рук на голову через стороны. Голова и туловище остаются в стабильном положении	Может положить кисти рук на голову, но только наклонив голову, наклонившись в сторону, перебирая руками, или по одной	Не может поднести кисти обеих рук к голове			

\*Шкала в РФ не валидирована, для ее использования необходимо специальное обучение.

5. Способность повернуться со спины на бок	Ты можешь повернуться со спины на бок в обоих направлениях? Поставься не использовать руки	Может повернуться со спины на бок в обе стороны	Может повернуться со спины только на один бок (Пр/Л)	Не может повернуться ни на один бок			Плечи перпендикулярны поверхности мата. Туловище и бедра на одной линии
6. Способность перевернуться с живота на спину через правый бок	Ты можешь перевернуться с живота на спину в обоих направлениях?	Переворачивается на спину через правый бок без помощи рук	Переворачивается на спину, используя руку, чтобы оттолкнуться/подтянуть себя	Не может перевернуться на спину			
7. Способность перевернуться с живота на спину через левый бок		Переворачивается на спину через правый бок без помощи рук	Переворачивается на спину, используя руку, чтобы оттолкнуться/подтянуть себя	Не может перевернуться на спину			
8. Способность перевернуться со спины на живот через правый бок	Ты можешь перевернуться со спины на живот в обоих направлениях?	Переворачивается на спину через правый бок без помощи рук	Переворачивается на живот, используя руку, чтобы оттолкнуться/подтянуть себя	Не может перевернуться на живот			
9. Способность перевернуться со спины на живот через левый бок		Переворачивается на спину через правый бок без помощи рук	Переворачивается на живот, используя руку, чтобы оттолкнуться/подтянуть себя	Не может перевернуться на живот			
20. Способность ходить*	Ты можешь ходить без посторонней помощи и без помощи вспомогательных устройств? Покажи, пожалуйста	Способен сделать более 4 шагов без посторонней помощи	Способен сделать от 2 до 4 шагов без посторонней помощи	Невыполнимо			
ОЦЕНКА		Кол-во оценок 2 =	Кол-во оценок 1 =	Кол-во оценок 0 =	ИТОГО = .../40		

**Примечание.** Нумерация пунктов дана в соответствии с официальным текстом документа.

**Ключ к шкале:** обведите наивысший уровень самостоятельных движений в настоящее время и при динамическом осмотре. Балльная оценка отчетливее демонстрирует позитивную или негативную динамику двигательного развития.

ОК = ограничено контрактурой.



**3. Название на русском языке: Пересмотренный модуль оценки моторной функции верхних конечностей\***

**Оригинальное название:** Revised Upper Limb Module (RULM).

**Источник:** Mazzone E.S., Mayhew A., Montes J. et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. Muscle Nerve 2017;55(6):869–74. DOI: 10.1002/mus.25430.

**Тип:** шкала оценки.

**Назначение:** функциональная оценка движений в руках у детей и взрослых со СМА II и СМА III, может использоваться для оценки эффективности терапии.

**Содержание (шаблон):**

ШКАЛА RULM ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ СМА							
Дата оценки: ____/____/_____ ДД ММ ГОД				Время начала (ЧЧ: ММ): ____ : (24-часовой формат)			
Доминирующая рука: <input type="checkbox"/> Правая <input type="checkbox"/> Левая <input type="checkbox"/> Амбидекстр				Имя/ид. номер пациента:			
Ношение ортеза позвоночника: <input type="checkbox"/> Да* <input type="checkbox"/> Нет (*Если да, то укажите тип)				Ф.И.О. врача: Подпись врача:			
Контрактура правого локтевого сустава: <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет				Контрактура левого локтевого сустава:			
Сальбутамол: <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет							
Операция на позвоночнике: <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет				Оцениваемая сторона: <input type="checkbox"/> Правая <input type="checkbox"/> Левая			
Комментарии:							
Входное тестирование	0	1	2	3	4	5	6
	Отсутствие полезной функции рук	Может держать карандаш или поднять монету/жетон или управлять функциональным креслом, пользоваться кнопками телефона	Может поднести 1 или 2 руки ко рту, но не может поднести ко рту стаканчик с 200-граммовым грузом	Может поднести ко рту стандартный пластиковый стаканчик с 200-граммовым грузом, при необходимости двумя руками	Может одновременно поднять обе руки до уровня плеч с компенсацией или без нее. Рука согнута или разогнута в локте	Может одновременно поднять обе руки над головой, но сокращает траекторию движения, сгибая руку в локтевом суставе (использует дополнительную мускулатуру)	Может одновременно отвести в стороны обе руки с разогнутыми локтями и описать руками полный круг, сведя ладони над головой

**Расширенная шкала:**

**Ключ (интерпретация):** оценивается в баллах на момент осмотра и потом, в динамике.

\*Шкала в РФ не валидирована, для ее использования необходимо специальное обучение.

**4. Название на русском языке: Тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций пациентов с нервно-мышечными заболеваниями**

**Оригинальное название:** the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test 104 of Neuromuscular Development (CHOP-INTEND).

**Источник:** Glanzman A.M., Mazzone E., Main M. et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscul Disord 2010;20(3):155-61. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.11.014.

**Тип:** шкала оценки.

**Назначение:** используется для оценки двигательных функций у пациентов со СМА, не способных к самостоятельному передвижению.

**Содержание (шаблон):**

Имя: _____		Диагноз: _____		Гестационный возраст: ___ нед		
№ истории болезни: _____		Дата рождения: _____		Возраст: _____		
Дата оценки: ___/___/_____		Время оценки: _____		Время от последнего кормления: _____		
Текущее состояние здоровья: <input type="checkbox"/> хорошее <input type="checkbox"/> инфекция верхних дыхательных путей <input type="checkbox"/> другое заболевание <input type="checkbox"/> недавняя операция						
Нутритивная поддержка: <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> назогастральный зонд <input type="checkbox"/> гастростома						
Респираторная поддержка: <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> БиПАП часов в день _____   время без БиПАП во время тестирования _____						
Показатель	Положение	Процедура тестирования	Оцениваемый ответ		Балл	
<b>1</b> Спонтанное движение (верхняя конечность)	Лежа на спине	Наблюдают в течение испытания Можно снять нагрузку с конечности или использовать стимул, чтобы получить ответ	Антигравитационное движение плеча (отрывает локоть от поверхности)	4	Л	Лучшая сторона:
			Антигравитационное движение локтя (отрывает кисть или предплечье от поверхности)	3		
			Движение запястья	2	П	Состояние по шкале Бразельтона:
			Движение пальца	1		
			Отсутствие движения конечностей	0		
<b>2</b> Спонтанное движение (нижняя конечность)	Лежа на спине	Наблюдают в течение испытания Можно снять нагрузку с конечности или использовать стимул, чтобы получить ответ	Антигравитационное движение бедра (отрывает ступни и колени от поверхности)	4	Л	Лучшая сторона:
			Антигравитационная аддукция/внутреннее вращение бедра (колени отрываются от поверхности)	3		
			Выраженное движение колена, ограниченное преодолением силы тяжести	2	П	Состояние по шкале Бразельтона:
			Движения лодыжки	1		
			Отсутствие движения конечностей	0		

3 Захват рукой	Лежа на спине	Сила захвата: помещают палец в ладонь и поднимают до тех пор, пока плечо не оторвется от поверхности, наблюдают, когда младенец ослабит захват. Для детей более старшего возраста можно использовать игрушку аналогичного диаметра	Сохраняет захват при поднятии плечевого сустава с поверхности коврика	4	Л  П	Лучшая сторона:  Состояние по шкале Бразельтона:
			Сохраняет захват при поднятии локтя с коврика (плечи на поверхности)	3		
			Сохраняет захват, когда предплечье поднято с коврика (а локоть остается на поверхности)	2		
			Сохраняет захват только при отсутствии тяги	1		
			Отсутствие попытки сохранять захват	0		
4 Приведение головы в срединное положение при помощи визуального стимулирования	Лежа на спине, голова в срединном положении	Визуальная стимуляция при помощи игрушки. При удерживании головы в срединном положении в течение 5 с: кладут голову так, чтобы было возможно максимально доступное вращение и используют визуальное стимулирование, для того чтобы обеспечить расположение головы в срединном положении	Поворот от максимального поворота к срединному положению	4	Л > П  П > Л	Лучшая сторона:  Состояние по шкале Бразельтона:
			Частично поворачивает голову назад к срединному положению	3		
			Поддерживает срединное положение в течение 5 с и более	2		
			Поддерживает срединное положение менее 5 с	1		
			Голова падает в сторону и не отмечается попыток снова держать голову в срединном положении	0		
5 Приводящие мышцы бедра	Лежа на спине, без подгузника	Ноги согнуты в тазобедренном суставе и подняты к срединной линии тела. Ноги на ширине бедер, бедра расположены параллельно, колени на небольшом расстоянии друг от друга	Отрывает колено от поверхности кровати на >5 с или отрывает стопу от поверхности	4	Л  П	Лучшая сторона:  Состояние по шкале Бразельтона:
			Отрывает колено от поверхности кровати на 1–5 с	2		
			Нет попытки сохранить колено на поверхности	0		
6 Способность переворачиваться: за счет ног	Лежа на спине (руки по бокам); сторона, функцию мышц которой оценивают, располагается сверху; переворачивать начинают со стороны, функцию мышц которой оценивают	1. Удерживая нижнюю часть бедра младенца, сгибают ногу в тазобедренном суставе и коленном суставе и подтягивают к срединной линии тела, тем самым приводя таз в вертикальное положение, продолжают тянуть и делают <b>паузу в этом положении</b> 2. Если младенец поворачивается на бок, то его тянут под углом 45° диагонально к телу и делают паузу, чтобы позволить младенцу попытаться повернуть тело назад	При применении вытяжения в конце маневра, переворачивается на живот с выпрямлением головы через бок	4	Вправо  Влево	Лучшая сторона:  Состояние по шкале Бразельтона:
			Поворачивается из положения лежа на боку на живот головой вниз, без выпрямления головы через бок, полностью переносит вес с опорной руки, чтобы завершить переворот	3		
			Поднимает таз, туловище и руку с опорной поверхности, поворачивает голову и поворачивается на бок, при этом рука перемещается к передней стороне тела	2		
			Поднимает таз и туловище с опорной поверхности и поворачивает голову в сторону. Рука остается под туловищем	1		
			Таз пассивно оторван от опорной поверхности	0		

7 Способность переворачиваться за счет рук	Лежа на спине (руки по бокам); сторона, функцию мышц которой оценивают, располагается сверху; переворачивать начинают со стороны, функцию мышц которой оценивают	1. Держат руку младенца за локоть и тянут к противоположному плечу, когда плечи располагаются вертикально, останавливают движение, при этом рука ребенка остается в вытянутом положении, позволяют ребенку повернуться на живот.  2. Если таз достигает вертикального положения, то продолжают тянуть ребенка	Поворачивается на живот, выпрямляя голову через бок	4	Вправо	Лучшая сторона:
			Поворачивается на живот, лежа без выпрямления головы через бок; убирает вес с опорной руки, чтобы перевернуться	3		
			Поворачивается на бок, помогая тазу принять вертикальное положение выдвиганием ноги вперед и ее приведением	2		
			Поворачивают голову в сторону и поднимает плечо и туловище с поверхности	1		
			Поворачивает голову в сторону; тело остается вялым или плечо пассивно поднимается	0		
8 Сгибание руки в плечевом суставе и локте и горизонтальное отведение	Положение лежа на боку, рука, расположенная сверху, разогнута в плечевом суставе и согнута в локтевом суставе на 30° и поддерживается на теле (при необходимости удерживают руку, расположенную снизу)	Побуждают ребенка дотянуться до игрушки, которая находится на расстоянии вытянутой руки на уровне плеча (можно использовать стимуляцию) и наблюдают спонтанное движение	Отрывает ладонь от поверхности антигравитационным движением руки	4	Л	Лучшая сторона:
			Может сгибать руку в плечевом суставе на 45°, без антигравитационного движения рук	3		
			Сгибает руку в локтевом суставе после того, как отрывает руку от тела	2		
			Может оторвать руку от тела	1		
			Отсутствие попытки	0		
9 Сгибание руки в плечевом суставе и локте	Сидя на коленях или на коврик с поддержкой головы и туловища (с наклоном под углом 20°)	Располагают стимул на средней линии и на уровне плеча на расстоянии вытянутой руки (можно использовать стимуляцию) и наблюдают спонтанное движение	Отводит плечо или сгибает руку в плечевом суставе на 60°	4	Л	Лучшая сторона:
			Отводит плечо или сгибает руку в плечевом суставе на 30°	3		
			Любое сгибание руки в плечевом суставе или отведение	2		
			Только сгибает руку в локтевом суставе	1		
			Не предпринимает попытки поднять руку	0		
10 Разгибание ноги в коленном суставе	Сидя на коленях или на краю коврика с поддержкой головы и туловища (с наклоном под углом 20°), бедро расположено горизонтально к поверхности земли	Шекочат подошвенную поверхность стопы или слегка шиплют палец на ноге	Разгибает ногу в коленном суставе на >45°	4	Л	Лучшая сторона:
			Разгибает ногу в коленном суставе на 15–45°	2		
			Любое видимое разгибание ноги в коленном суставе	1		
			Отсутствие какого-либо видимого разгибания ноги в коленном суставе	0		
					П	Состояние по шкале Бразельтона:

<b>11</b> Сгибание ноги в тазобедренном суставе и тыльное сгибание стопы	Держат младенца, прижимая к себе, лицом вперед, со свободно свисающими ногами. Поддерживают младенца в районе живота, при этом голова находится между рукой и грудной клеткой взрослого, который его держит	Проводят рукой по ступне или шипают палец ноги	Сгибание ноги в тазобедренном суставе или в коленном суставе >30°	4	Л	Лучшая сторона:
			Сгибание ноги в тазобедренном суставе или в коленном суставе любой степени	3		
			Только тыльное сгибание голеностопного сустава	2		
			Нет активного движения бедра, колена или голеностопного сустава	0		
<b>12</b> Удержание головы	В положении сидя с поддержкой за плечи и прямым туловищем	Помещают младенца на круглое сиденье с поднятой головой, придерживая за плечи (спереди и сзади) (можно отложить оценку 1 и 4 до конца испытания)	Из положения с опущенной головой поднимает голову и держит ее в вертикальном положении, а также поворачивает голову из стороны в сторону	4	П	Состояние по шкале Бразельтона:
			Удерживает голову в вертикальном положении более 15 с (при подергивании головы за испытание «удержание головы» ставят 2 балла)	3		
			Удерживает голову по средней линии >5 с, при этом голова наклонена до 30° вперед или назад	2		
			Активно поднимает или поворачивает голову дважды с момента сгибания в течение 15 с (не засчитывают, если движение происходит одновременно с дыханием)	1		
			Отсутствие ответа, голова висит	0		
<b>13</b> Сгибание руки в локтевом суставе, оценка по пункту 14	Лежа на спине	Ответ на вытягивание: тянут младенца в положение сидя, руки держат под углом 45° до точки, когда голова поднимается и почти отрывается от поверхности	Сгибает руку в локтевом суставе	4	Л	Лучшая сторона:
			Видимое сокращение двуглавой мышцы без сгибания руки в локтевом суставе	2		
			Отсутствие видимого сокращения	0		
<b>14</b> Сгибание шеи, оценка по пункту 13	Лежа на спине	Ответ на вытягивание: тянут младенца в положение сидя, руки держат под углом 45° до точки, когда голова поднимается и почти отрывается от поверхности	Поднимает голову с кровати	4	П	Состояние по шкале Бразельтона:
			Видимое сокращение грудиноключично-сосцевидной мышцы	2		
			Отсутствие мышечного сокращения	0		
<b>15</b> Разгибание головы/шеи (Ландау)	Проба с ventral support: младенец лежит на животе, врач приподнимает его одной рукой в области верхней части живота	Проводят рукой вдоль позвоночника от шеи к крестцу. Фронтальная плоскость головы при расположении параллельно поверхности коврика = 0° (горизонтальна)	Если младенец удерживает голову на одном уровне с туловищем или выше	4	П	Состояние по шкале Бразельтона:
			Если голова частично удерживается, но не до горизонтальной плоскости	2		
			Не вытягивает голову	0		

<b>16</b> Изгиб позвоночника (Галант)	Проба с центральной поддержкой: младенец лежит на животе, врач приподнимает его одной рукой в области верхней части живота	Проводят рукой сначала с правой стороны, а затем с левой стороны по пояснично-грудной области вдоль позвоночника, или щекочут живот или ступню, или наклоняют младенца, проверяя рефлекс Галанта. У младенцев с весом более 10 кг колени и голова могут касаться поверхности	Поворачивает таз по направлению к стимулу вне оси	4	Л	Лучшая сторона:
			Видимое сокращение паравертебральной мышцы	2		
			Ответ отсутствует	0	П	Состояние по шкале Бразельтона:
Общий балл, лучший балл с каждой стороны по каждому параметру (максимум 64 балла):						

**Ключ (интерпретация):** оценивается в баллах на момент осмотра и потом, в динамике.