

## СИМПОЗИУМ № 148 «СПИНАЛЬНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ АТРОФИИ И БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕЙРОНА У ДЕТЕЙ»

**Проводит:** кафедра детской и общей неврологии УНИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

**Рекомендован:** детским неврологам, педиатрам, врачам общей практики — семейной медицины.

*ЕВТУШЕНКО С.К., МОРОЗОВА Т.М., ШЕСТОВА Е.П., ОМЕЛЬЯНЕНКО А.А., СИМОНЯН В.А., ЛУЦКИЙ И.С.  
Кафедра детской и общей неврологии УНИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького*

### СПИНАЛЬНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ АТРОФИИ И БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕЙРОНА У ДЕТЕЙ

Болезнь двигательного нейрона (БДН) охватывает широкий спектр дегенеративных нейромышечных заболеваний, которые сопровождаются гибелью периферических и центральных двигательных нейронов, неуклонным прогрессированием и летальным исходом.

Различные виды БДН отличаются главным образом типом наследования, преимущественной локализацией нейродегенеративного процесса, возрастом начала и скоростью прогрессирования заболевания. Традиционно к болезням периферического (нижнего) нейрона относят спинальные мышечные атрофии (СМА), а к болезням центрального (верхнего) нейрона — боковой амиотрофический склероз (БАС).

В МКБ-10 подрубрики «СМА» и «БДН» разделены в зависимости от частоты, тяжести заболевания, степени вовлечения различных уровней нервной системы и представлены в рубрике **G12 Спинальная мышечная атрофия и родственные синдромы** блока «Системные атрофии, поражающие преимущественно центральную нервную систему» (табл. 1).

Постановка диагноза при этих заболеваниях ставит много вопросов как перед родственниками больного, так и перед смежными специалистами. Для комплексного

решения этих задач невролог должен обладать современной информацией о течении болезни, патогенезе, классификации фенотипа, прогнозе для больного, генетических ассоциациях, возможности участия в клинических испытаниях новых препаратов/технических устройств.

#### 1. Болезнь двигательного нейрона — спинальные мышечные атрофии

Спинальные мышечные атрофии характеризуются дегенерацией периферических двигательных альфа-нейронов спинного мозга и ствола головного мозга. СМА представляют собой гетерогенную группу прогрессирующих заболеваний генетической природы, которые имеют чаще аутосомно-рецессивный (А-Р), реже — аутосомно-доминантный (А-Д) или Х-сцепленный тип наследования. Частота СМА 1 на 6000–10 000 новорожденных.

Врачи, выявляющие симптомы слабости и диффузной гипотонии у детей, должны иметь в виду высокую

© Евтушенко С.К., Морозова Т.М., Шестова Е.П., Омеляненко А.А., Симонян В.А., Луцкий И.С., 2013  
© «Международный неврологический журнал», 2013  
© Заславский А.Ю., 2013

вероятность диагноза СМА. Дегенерация мотонейронов в спинном мозге, двигательных ядрах ствола мозга приводит к возникновению симметричного вялого паралича поперечнополосатых мышц конечностей и туловища. В классических вариантах отмечаются преимущественное преобладание слабости в проксимальных группах мышц, чем в дистальных, большая слабость в ногах, чем в руках, симметричность снижения силы, отсутствие нарушений чувствительности, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов. Как правило, выраженность слабости коррелирует с возрастом начала заболевания.

Наибольшую распространенность имеют **проксимальные** формы с аутосомно-рецессивным типом наследования, которые составляют 80–85 % от всех наследственных СМА. **Дистальные** спинальные

амиотрофии составляют не менее 10 % всех СМА. Учитывая, что распространение мышечной слабости при дистальных СМА сходно с таковым при поражении периферических нервов, ряд авторов обозначает дистальные СМА как дистальные наследственные моторные нейронопатии (dHNMN). Отличительными особенностями дистальных СМА от наследственных моторно-сенсорных нейропатий являются: отсутствие чувствительных нарушений, длительная сохранность сухожильных рефлексов, нормальные скорости проведения импульса по периферическим нервам и отсутствие изменения сенсорного потенциала.

Диагностические критерии основных СМА, варианты инфантильных форм СМА, терапевтическая стратегия и модификация, основанные на результатах картирования генов и предродового диагноза, были

**Таблица 1. G12 Спинальная мышечная атрофия и родственные синдромы**

<b>G12.0</b>	<b>Инфантильная спинальная мышечная атрофия, тип I</b> (Верднига — Гоффмана)
<b>G12.1</b>	<b>Другие наследственные спинальные мышечные атрофии:</b> Детский прогрессирующий бульбарный паралич (Фацио — Лонде) Спинальные мышечные атрофии: детская форма, тип II; ювенильная форма, тип III (Кугельберга — Веландера); взрослая форма; дистальные СМА; скапулоперонеальная форма
<b>G12.2</b>	<b>Болезни двигательного нейрона:</b> Семейные болезни двигательного нейрона Боковой (латеральный) склероз: амиотрофический, первичный Прогрессирующие: бульбарный паралич; спинальная мышечная атрофия
<b>G12.8</b>	<b>Другие спинальные мышечные атрофии</b>
<b>G12.9.</b>	<b>Спинальная мышечная атрофия неуточненная</b>

**Таблица 2. Фенотипический спектр проксимальной спинальной мышечной атрофии**

Тип СМА	Возраст начала болезни	Максимальная функция	Естественный возраст наступления смерти	Типичные проявления
<b>СМА 0</b> с артрогрипозом связана с SMN-5q	Врожденная	Отсутствие движений	< 30 дней	Выраженная гипотония, дыхательные нарушения с рождения, диплегия лицевой мускулатуры, наружный офтальмопарез, контрактуры в коленных суставах
<b>Тип I</b> (болезнь Верднига — Гоффмана, тяжелая форма) связан с SMN-5q	0–6 месяцев	Не сидит	32 % < 2 лет	Глубокая слабость и диффузная гипотония, нарушение бульбарной функции, слабый крик и кашель, трудность с глотанием и выделением слюны, осложненное течение заболеваний из-за дыхательной недостаточности и аспирационной пневмонии
<b>Тип II</b> (синдром Дубовица, промежуточная форма) связан с SMN-5q	7–12 месяцев	Не стоит	70 % > 2 лет	Возникновение и прогрессирование слабости в проксимальных отделах конечностей в младенчестве, тремор рук, слабый кашель, дыхательная недостаточность, контрактуры суставов и сколиоз. Задержка моторного развития и набора веса
<b>Тип IIIa</b> <b>Тип IIIб</b> (болезнь Кугельберга — Веландера, легкая форма) связан с SMN-5q	> 1 года > 3 лет	Стоит и ходит	Зрелый возраст	Мышечная слабость различной степени выраженности, крампи, контрактуры и гипермобильность суставов, повышенный риск переломов, потеря способности ходить с 12 лет в 50 % случаев или с некоторого момента жизни

предложены International SMA Consortium, 2007, 2012 (ISMAS). Наиболее адекватной классификацией является та, в основе которой лежит принцип различия генных мутаций, в том числе в так называемом SMN-гене (ген выживания мотонейрона) (табл. 2).

Для удобства описания проводится также условное выделение 2 основных групп СМА: изолированные и сочетанные (табл. 3).

**Изолированные СМА** включают все нозологические формы, при которых симптомокомплекс поражения передних рогов спинного мозга служит ведущим и в большинстве случаев единственным клиническим проявлением. В рамках этой группы традиционно выделяют подгруппы, различающиеся по локализации мышечных атрофий.

Под **сочетанными СМА** подразумеваются те редкие клинические варианты заболеваний, которые характеризуются комбинацией периферического вялого паралича с другой неврологической симптоматикой, а также поражением других органов и систем и необычной комбинацией симптомов.

Электронеуромиографический (ЭНМГ) маркер СМА: характерные признаки денервации, вследствие поражения мотонейронов — спонтанная ритмическая активность («ритм частотола»), потенциалы фибрилляций, потенциалы фасцикуляций, положительные острые волны, изменение потенциалов двигательных единиц с формированием гигантских полифазных потенциалов, уменьшение числа двигательных единиц.

При морфологическом исследовании мышц выявляются специфические признаки мышечного поражения в виде избыточной неравномерности диаметра мышечных волокон: скопления уменьшенных в размере волокон (пучковая атрофия), чередуются с участками гипертрофированных волокон.

**Проксимальные спинальные мышечные атрофии I, II и III типа**

Заболевание встречается в трех аллельных вариантах, различающихся возрастом начала и тяжестью клинического течения. I вариант описан G. Werdnig в 1891

**Таблица 3. Классификация спинальных мышечных атрофий в детском возрасте**

Нозологические формы	Тип наследования	Возраст дебюта
<b>Изолированные формы</b>		
<b>Проксимальные СМА</b> <b>Аутосомно-рецессивные</b> СМА 0 — врожденная с артрогрипозом Спинальная мышечная атрофия Верднига — Гоффмана, тип I Спинальная мышечная атрофия, тип II (промежуточная) Спинальная мышечная атрофия, тип IIIa, б Инфантильная нейрональная дегенерация	SMN-5q11-q13 SMN-5q11-q13 SMN-5q11-q13 SMN-5q11-q13 A-P	Врожденная До 6 мес. 6–12 мес. 1–3 года С 1 мес.
<b>Дистальные СМА</b> <b>Аутосомно-доминантные</b> Дистальная наследственная моторная нейронопатия, тип I Дистальная СМА, тип V Дистальная СМА с преимущественным вовлечением верхних конечностей, тип V Дистальная СМА нижних конечностей врожденная непрогрессирующая Дистальная скапулоперонеальная СМА <b>Аутосомно-рецессивные</b> Дистальная СМА, тип III Дистальная СМА, тип IV Дистальная СМА, X-сцепленная	7q34-q36 1q13  7p15, 9q34  12q23-q24; 12q24  1p36 11q13 A-P Xq13-q21	1–20 лет 1–20 лет  Младенческий  Младенческий Младенческий  Младенческий С рождения до 20 лет С рождения
<b>Сочетанные формы</b>		
<b>Аутосомно-рецессивные</b> Проксимальная СМА с врожденными переломами Проксимальная СМА с пороком сердца Проксимальная СМА с олигофренией и микроцефалией Летальная СМА с контрактурами Инфантильная СМА с артрогрипозом Бульбоспинальная амиотрофия с глухотой Дистальная инфантильная СМА с диафрагмальным парезом SMARD, тип VI СМА с понтоцеребеллярной гипоплазией, синдром Нормана <b>Аутосомно-доминантные</b> Скапулоперонеальная СМА с врожденной гипоплазией мышц и параличом голосовых связок, тип VII (болезнь Харпера — Янга) Доброкачественная врожденная СМА с контрактурами	Спорадическая A-P A-P 9q34, 12q13, 19q13 8q24.3 11q13.2-13.4  14q32 12q23-q24  2q13-14 Xp11.3-q11.2	С рождения С рождения С рождения С рождения С рождения С рождения  1–2 мес. С рождения  С рождения С рождения

году, II промежуточный вариант предложил Dubowitz, III вариант — E. Kugelberg и L. Welander в 1956 году. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Гены, ответственные за возникновение всех трех вариантов заболевания, картированы в области хромосомы 5q12.2-q13.3. Эта область представлена инвертированным повтором и включает по крайней мере четыре гена, мутации в которых могут иметь значение в развитии заболевания или модифицировать тяжесть его течения. Ген SMN (теломерная копия, MIM: 600354) имеет 9 экзонов, из которых один (8-й экзон) не транскрибируется. Более 95 % больных с I–III вариантами СМА имеют делецию 7-го и/или 8-го экзона теломерной копии SMN-гена в гомозиготном состоянии. Остальные пациенты являются компаунд-гетерозиготами и имеют делецию в одном из этих генов, в то время как в другом гене, расположенном на гомологичной хромосоме, обнаруживаются сплайсинговые или миссенс-мутации. Мутация в теломерной копии SMN-гена может быть необходимым, но недостаточным условием возникновения заболевания, так как описаны здоровые люди, имеющие такую мутацию в гомозиготном состоянии.

Второй ген, расположенный в этой области, — NAIP (ген ингибитора нейронального апоптоза, MIM: 600355) также имеет копии. Данный ген содержит 16 экзонов. Делеции одного или нескольких экзонов этого гена в гомозиготном состоянии встречаются у 40–70 % больных с I типом СМА и у 14–22 % больных с II и III типом СМА. У подавляющего числа больных, имеющих делецию 7-го и 8-го экзонов SMN-гена в гомозиготном состоянии, обнаруживается также делеция и в гене NAIP.

Еще один ген, обозначаемый как H4F5 (MIM: 603011), расположенный в непосредственной близости от гена SMN, оказывается делетированным у 90 % больных со спинальной амиотрофией I типа. Предполагается, что этот ген участвует в модификации тяжести клинического течения различных типов проксимальных СМА.

Четвертый ген, вовлеченный в процесс возникновения заболевания, — VTF2p44 также представлен несколькими копиями. Показано, что 15 % больных с различными типами СМА имеют делецию этого гена в гетерозиготном состоянии.

Таким образом, ведущим этиологическим фактором проксимальных СМА является наличие делеции в гомозиготном состоянии в теломерной копии SMN-гена. Факторами, модифицирующими тяжесть течения заболевания и приводящими к возникновению аллельных вариантов проксимальных СМА, являются: 1) количество центромерных копий SMN-гена (две при I типе СМА и от трех до пяти при II и III типах СМА); 2) наличие делеций в генах NAIP и H4F5. Не исключено существование других модифицирующих механизмов.

Кодируемый геном SMN белок содержит 294 аминокислотных остатка и экспрессируется во всех тканях

организма. Наибольшее количество белка обнаружено в мотонейронах спинного мозга. В цитоплазме и ядре соматических клеток SMN ассоциирован с другим белком — SIP1. Вполне вероятно, что этот белок необходим для регенерации и повторных циклов образования мРНК, поскольку при наличии мутации в SMN-гене этот процесс у больных нарушен.

**I тип** проксимальных СМА с аутосомно-рецессивным типом наследования — болезнь Верднига — Гофманна возникает с рождения до 6-месячного возраста и характеризуется тяжелым злокачественным течением. Первые признаки заболевания можно отметить еще во внутриутробном периоде по слабому шевелению плода. При врожденном варианте болезни уже в неонатальном периоде отмечаются выраженная мышечная гипотония, гипотрофия с преимущественным поражением проксимальных отделов ног, угасание сухожильных рефлексов, фибриллярные подергивания мышц языка и пальцев кистей. Дети никогда не держат голову и не переворачиваются. Отмечается своеобразная поза ребенка (поза лягушки): конечности отведены в плечевых и тазобедренных суставах и согнуты в локтевых и коленных. Первыми поражаются мышцы проксимальных отделов нижних конечностей, процесс имеет восходящее распространение. Вовлечение дыхательной мускулатуры (межреберных мышц и диафрагмы) приводит к возникновению деформации грудной клетки по типу седловидной, воронкообразной или килевидной, а также сколиоза и кифоза в груднопоясничном отделе позвоночника. По мере прогрессирования заболевания поражение распространяется на мышцы гортани и глотки вследствие вовлечения в процесс ядер каудальной группы черепных нервов. При этом варианте СМА возможно появление первых признаков болезни в более старшем возрасте, но не позже 6 месяцев. В этих случаях дети могут держать голову и даже переворачиваются, однако никогда самостоятельно не садятся. Отмечена корреляция между временем появления первых признаков заболевания и продолжительностью жизни. Большинство больных с врожденным вариантом болезни погибают при явлениях сердечной или дыхательной недостаточности, а также от присоединившихся инфекций на первом году жизни. В целом при этой форме СМА продолжительность жизни ограничена 2 годами. Считается, что только 10–12 % больных переживают пятилетний возраст.

**II тип** заболевания характеризуется более поздним началом (от 6 до 12 месяцев) и менее злокачественным течением. Для больных характерен период нормального раннего развития: больные удерживают голову, самостоятельно садятся, однако самостоятельно не ходят. Для этой формы заболевания характерны фасцикулярные подергивания кистей, языка, плечевого и тазового пояса, тремор кончиков пальцев вытянутых рук, контрактуры в суставах и деформации позвоночника. Продолжительность жизни больных увеличена по

сравнению с I типом болезни и в среднем составляет 10–12 лет.

**III тип** проксимальных СМА — болезнь Кугельберга — Веландера возникает в широком возрастном диапазоне от 12 месяцев до 20 лет. Наиболее часто первые признаки болезни появляются в возрасте 2–7 лет в проксимальных группах мышц тазового пояса. Больные начинают испытывать трудности при ходьбе, беге, подъеме по лестнице и подъеме из положения на корточках. В этот период клинические проявления заболевания имеют значительное сходство с таковыми при прогрессирующей мышечной дистрофии Беккера. Сходство дополняется возникновением у 18–25 % больных этим вариантом СМА **псевдогипертрофий** икроножных мышц, а также выраженного лордоза в поясничном отделе позвоночника. Поражения проксимальных отделов рук и плечевого пояса возникают спустя несколько лет после начала заболевания. Так же как и для II типа, характерны возникновение фасцикулярного тремора кистей, фасцикуляций различных мышечных групп и деформация грудной клетки.

ЭНМГ: выявляются специфические признаки поражения передних рогов спинного мозга в виде формирования «ритма частотола» — спонтанной ритмической активности.

При морфологическом исследовании биоптатов мышечных волокон выявляются атрофированные и гипертрофированные волокна I и II типа. Характерным признаком является скопление мелких круглых волокон, чередующихся с гипертрофированными волокнами (пучковая атрофия). При патоморфологическом исследовании выявляются набухание, сморщивание или атрофия мотонейронов передних рогов спинного мозга, а в ряде случаев — ядер черепных нервов.

Проводится дородовая диагностика с использованием методов ДНК-анализа, направленных на обнаружение делеций 7-го и 8-го экзонов SMN-гена в гомозиготном состоянии. Возможно обнаружение гетерозиготного носительства делеции в гене SMN.

#### **Спинальная амиотрофия X-сцепленная летальная**

Впервые описана Ваumbach и соавт. в 1994 году. Учитывая, что это вторая форма спинальных амиотрофий с X-сцепленным рецессивным типом наследования, описанная после спинобульбарной амиотрофии Кеннеди, эту форму иногда обозначают как СМА-X2. Тип наследования — Xp-сцепленный рецессивный.

Клинические проявления возникают с рождения и характеризуются симптомами вялого паралича с преимущественным поражением мышц плечевого и тазового пояса и проксимальных отделов конечностей в сочетании с врожденными или появляющимися в период новорожденности контрактурами крупных суставов. В целом клинические проявления заболевания, а также морфологические и ЭНМГ-признаки полностью соответствуют таковым при проксимальной спинальной амиотрофии Верднига — Гоффмана.

#### **Врожденная цервикальная спинальная мышечная атрофия**

Редкая форма врожденной патологии впервые описана в 1981 году. Заболевание обнаруживается сразу после рождения и проявляется в виде атрофии мышц рук, мышечной гипотонии, ограничения двигательной активности и отсутствия сухожильных рефлексов. Мышцы нижних конечностей не страдают.

#### **Инфантильная нейрональная дегенерация**

Это заболевание принято описывать как инфантильную спинальную мышечную атрофию, сочетающуюся с дегенеративными изменениями в мозжечке и таламусе. В клинической картине на первый план выступают гипотония и арефлексия, диспноэ, слабый крик, затрудненное сосание и глотание. Если симптомы болезни обнаруживаются с рождения, смерть наступает в пределах 5 мес.

#### **Инфантильная СМА с артрогрипозом (врожденный нейрогенный артрогрипоз)**

Термин «нейрогенный артрогрипоз» подразумевает сочетание артрогрипоза с инфантильной спинальной мышечной атрофией, обусловленной первичной дегенерацией клеток передних рогов спинного мозга, передних корешков и/или периферических нервов. Большинство описанных случаев sporadические. В клинической картине у новорожденных общая гипотония, отсутствие движений, респираторные расстройства, трудности сосания и глотания (аспирация), фациальная диплегия, наружная офтальмоплегия, деформация суставов рук и ног, ограничивающая движения. Выражен респираторный дистресс с парезом диафрагмы. Сухожильные рефлексы снижены или отсутствуют. Переломы с рождения, фациальные дисморфии. Продолжительность жизни менее 2 лет. Рентгенологически — релаксация купола диафрагмы.

#### **Спинальная амиотрофия Рюкю**

Впервые описали Kondo и соавт. в 1970 году у 32 больных из высокоинбридной популяции на островах Рюкю в Японском море.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание не сцеплено ни с одним из известных генов, приводящих к возникновению спинальных амиотрофий. Первые признаки заболевания появляются вскоре после рождения и характеризуются симметричной слабостью мышц проксимальных отделов ног и фасцикуляциями. Отсутствие рефлексов. Ноги поражаются больше рук. По мере прогрессирования заболевания отмечается распространение патологического процесса на мышцы дистальных отделов ног с формированием полой стопы. Дети сидят, стоят и иногда ходят.

Мышцы проксимальных отделов рук поражаются спустя несколько месяцев. У 8 больных выявлены фибрилляции мышц. В большинстве случаев у больных обнаруживаются микроцефалия, кифосколиоз и частичная кожная синдактилия на кистях и стопах.

**Таблица 4. Особенности X-цепленной СМА в сравнении с SMN1, связанные с СМА и непрогрессирующим артрогрипозом**

Особенности	XL-СМА	Аутосомно-рецессивный тип СМА					Артрогрипоз
		0	I	II	III	IV	
Множественные контрактуры	+	+	–	–	–	–	+
Переломы	±	±	–	–	–	–	±
Гипотония	+	+	+	+	+	–	±
Мышечная слабость	+	+	+	+	+	+	±
Моторная регрессия	+	±	+	+	±	–	–
Нормальные когнитивные функции	+	+	+	+	+	+	+
Отсутствие сухожильных рефлексов	+	+	+	+ (70 %)	±	±	±
Миопатическое лицо	±	±	–	–	–	–	–
Нейрогенная атрофия	+	+	+	+	+	+	±
Денервационный тип ЭНМГ	+	+	+	+	+	+	±
Утрата клеток переднего рога	+	+	+	+	+	+	±

Частые респираторные заболевания. Микрокrania, когнитивных нарушений нет.

На ЭНМГ выявляются типичные признаки поражения мотонейронов спинного мозга.

#### **СМА с понтоцеребеллярной гипоплазией, А-Р, болезнь Нормана**

Клинические признаки: дебют пренатально или с рождения, слабое шевеление плода, гипотония, мышечная слабость, снижение спонтанной двигательной активности, арефлексия, психомоторная ретардация, атаксия, нистагм. Могут быть контрактуры, иногда — признаки артрогрипоза. Трудности вскармливания. Различают 2 типа болезни Нормана: тип 1 — глобальная церебеллярная гипоплазия, смерть к 1-му году; тип 2 — прогрессирующая микроцефалия, экстрапирамидная дискинезия, эпилепсия, ментальная ретардация. МРТ: мозжечковая и понтинная гипотрофия, кортикальная атрофия.

#### **Проксимальная СМА I типа с врожденными переломами**

Клинические признаки: гипотония. Респираторные трудности. Гипотрофия мышц. Костные аномалии: генерализованная остеопения, врожденные переломы. Множественные контрактуры. Врожденный порок сердца. Гипертрихоз. Смерть в младенчестве.

#### **Общая характеристика дистальной СМА**

Первые симптомы появляются в 6–24 мес. в виде билатерального пареза ног. Дистальная слабость перонеальных мышц и разгибателей пальцев ног, гипотония и атрофии, снижение и/или отсутствие сухожильных рефлексов. Деформации стоп. Трудности при ходьбе и частые падения. Заболевание медленно прогрессирует с распространением на проксимальные отделы конечностей ног и рук, мышцы туловища и диафрагмы. Однако всегда слабость превалирует в ногах и

дистальных отделах конечностей. Дыхательные нарушения прогрессируют до острого респираторного дистресса. Парез мышц туловища ведет к гиперлордозу, сколиозу. Деформации грудной клетки нет. Больные имеют нормальный интеллект. Краниальные мышцы интактны, чувствительных нарушений, фасцикуляций, пирамидных знаков нет.

#### **Спинальная амиотрофия врожденная непрогрессирующая с преимущественным поражением ног**

Впервые описана Frijns et al. в 1994 году. Тип наследования — аутосомно-доминантный. Ген локализован в хромосоме 12 q23-q24.

Первые проявления заболевания обычно выявляют к 15–18 месяцам жизни по задержке темпов приобретения навыков самостоятельной ходьбы. Обычно дети начинают самостоятельно ходить после полутора лет и имеют варусную деформацию стоп. Походка больных напоминает степпаж. По мере прогрессирования заболевания формируется эквиноварусная установка стоп и отмечается восходящий тип распространения мышечной слабости с постепенным вовлечением отводящих мышц бедер и формированием контрактур в коленных суставах. Сухожильные рефлексы не изменены. Чувствительных нарушений не выявляется. Ни у одного больного не отмечено слабости мышц рук и туловища. У ряда больных спустя 15–20 лет от начала заболевания может появляться умеренно выраженная слабость лицевой мускулатуры и сгибателей шеи.

Характерным ЭНМГ-признаком заболевания являются гигантские моторные потенциалы действия при нормальных значениях скоростей проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов.

У ряда больных обнаруживаются пограничные с нормой значения активности креатинфосфокиназы. При морфологическом исследовании биоптатов мышц

выявляется характерная для спинальных амиотрофий пучковая атрофия волокон, преимущественно I типа.

### **Спинальная амиотрофия с глазодвигательными нарушениями и эпилепсией**

Заболевание описано Ока с соавт. в 1995 году. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Первые проявления отмечаются в период новорожденности и характеризуются прогрессирующей генерализованной спинальной амиотрофией с характерными фасцикуляциями скелетных мышц и языка, сухожильной гипорефлексией и гипотонией. У детей часто возникают колебания температуры тела. К 6 годам к указанным симптомам присоединяются глазодвигательные нарушения в виде наружной офтальмоплегии и тонико-клонические судороги. При проведении магнитно-резонансного исследования мозга обнаруживаются гипоплазия мозжечка и генерализованная атрофия коры головного мозга. Интеллект больных снижен.

На ЭНМГ выявляются типичные изменения мотонейронов передних рогов спинного мозга.

Морфология: избыточная неравномерность диаметра мышечных волокон.

### **Врожденная скапулоперонеальная спинальная амиотрофия**

Впервые описал De Long & Siddique в 1992 году. Тип наследования — аутосомно-доминантный. Ген заболевания, обозначаемый как SPSMA (скапулоперонеальная спинальная мышечная атрофия), картирован на хромосоме 12q24.1-24.31.

Заболевание возникает с рождения и характеризуется врожденной гипоплазией мышц, симптомами спинальной амиотрофии, наиболее выраженными в области надостных и подостных мышц и мышц перонеальной группы. У большинства больных возникает стридорозное дыхание, обусловленное параличом голосовых связок. По мере прогрессирования заболевания признаки мышечной слабости и атрофии распространяются на мышцы дистальных отделов рук и ног. Во 2-й или 3-й декаде жизни возникают контрактуры в крупных суставах, чаще всего нижних конечностей. Течение заболевания умеренно прогрессирующее. У мужчин заболевание течет тяжелее, чем у женщин. В сегрегирующих семьях наблюдается антиципация.

На ЭНМГ выявляются типичные изменения мотонейронов передних рогов спинного мозга.

Морфология: избыточная неравномерность диаметра мышечных волокон.

Дородовая диагностика возможна в сегрегирующих семьях на основании изучения сцепления с ДНК-маркерами области хромосомы 12q24.

### **Инфантильная спинальная амиотрофия с параличом диафрагмы — SMARD**

Впервые описали Mellins и соавт. в 1976 году. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Ген заболе-

вания является геном иммуноглобулин-связывающего белка (IGHMBP2, MIM: 600502) и картирован на хромосоме 11q13-q13.4. Основное количество мутаций найдено в экзоне 5 (миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания).

Заболевание составляет 1 % от всех случаев инфантильных спинальных амиотрофий. Первые проявления заболевания возникают с рождения или в периоде новорожденности и характеризуются симптомами вялого паралича или пареза, наиболее выраженными в мышцах дистальных отделов верхних конечностей. В ряде случаев первые признаки заболевания отмечаются еще во внутриутробном периоде и характеризуются снижением двигательной активности плода. Отличительными особенностями этой формы болезни являются паралич и эвентрация диафрагмы, приводящие к возникновению выраженных дыхательных расстройств, а также фасцикуляции языка.

Дыхательные нарушения могут быть столь значительными, что требуют искусственной вентиляции легких и являются основной причиной гибели больных в возрасте до 3 месяцев. У большинства больных уже в период новорожденности формируются контрактуры в коленных и голеностопных суставах.

На ЭНМГ выявляются признаки поражения клеток переднего рога спинного мозга.

Истощение и гибель мотонейронов спинного мозга. В биоптате мышечных волокон выявляется феномен пучковой атрофии мышечных волокон без признаков реиннервации. Возможнаородовая диагностика.

### **Бульбоспинальная амиотрофия с глухотой (болезнь Брауна — Виалетто — ван Лэре)**

У детей представлен аутосомно-рецессивный вариант SLC52A2; 8q24 с нарушением транспорта рибофлавина. Первые симптомы появляются в 2–5 лет. Выявляют билатеральную сенсоневральную глухоту, атрофию зрительного нерва, клинику поражения 7-й, 9–12-й пар черепных нервов (бульбарный синдром), фасцикуляции языка, гиповентиляцию. С течением времени паралич распространяется на плечевой пояс, руки, грудную клетку. Возникает диафрагмальная слабость, отсутствуют рефлексии. Формируется сколиоз. ЭНМГ: денервация с элементами аксональной полиневропатии. Снижен уровень карнитина. В терапию необходимо включать рибофлавин 100–500 мг/день.

### **Бульбарный парез Фацио — Лонде**

Эта форма представлена аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным вариантами SLC52A3; 20p13. Заболевание возникает в возрасте от 1 года до 12 лет и характеризуется симптомами бульбарного паралича или пареза, слабостью лицевой мускулатуры, птозом и нарушением подвижности диафрагмы. При аутосомно-рецессивном варианте заболевания отмечаются прогрессирующий стридор, выраженные дыхательные расстройства, значительное слюнотечение, генерализованная гиперрефлексия, паралич

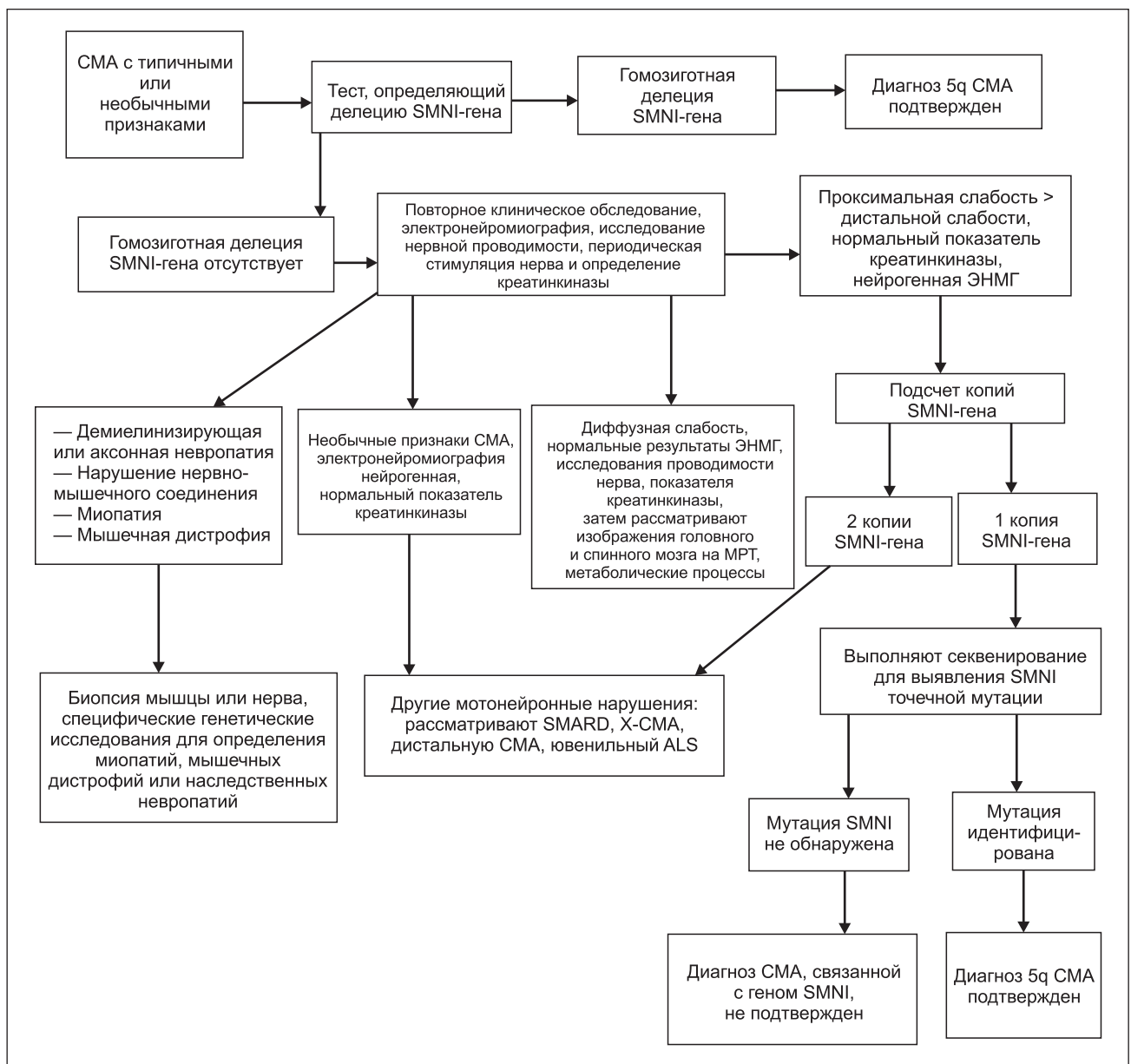
диафрагмы. Этот вариант характеризуется более ранним началом и злокачественным течением, приводящим к смерти больного в течение двух лет от начала заболевания. При аутосомно-доминантном типе наследования заболевание возникает позднее и характеризуется нерезко выраженными дизартрией и дисфагией, умеренным птозом, слабостью мышц лица, отсутствием дыхательных нарушений и медленным прогрессированием.

На ЭМГ выявляются признаки денервации и увеличение амплитуды М-ответа. При проведении патоморфологического исследования выявляются дегенерация и истощение нейронов черепно-мозговых нервов, спинного мозга и мозжечка.

Алгоритм диагностики СМА представлен на рис. 1.

**Дифференциальная диагностика инфантильных и детских форм СМА**

- Дефицит кислой мальтазы (гликогеноз II типа).
- Аденолейкодистрофия.
- Ботулизм.
- Наследственные мотосенсорные невропатии.
- Синдром Дауна.
- GM1-англиозидоз.
- Синдром Хурлера.
- Болезнь Гоше.
- Синдромы Марфана и Прадера — Вилли.
- Метаболические болезни (органические ацидурии и митохондриальные болезни).
- Неонатальная и врожденная миастения.
- Периферические невропатии.



**Рисунок 1. Алгоритм диагностики СМА (по Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy, 2007)**



- Гликогеноз (болезнь Помпе).
- Полиомиелит.
- Поражение спинного мозга.

**Лечение СМА** предполагает использование средств, направленных на сохранение мотонейрона (рилузол, вальпроевая кислота), улучшение энергетической обеспеченности (L-карнитин, коэнзим Q10), применение клеточной терапии.

## 2. Болезнь двигательного нейрона у детей — боковой амиотрофический склероз

В последнее время отмечены тенденции к росту заболеваемости БДН во всех возрастных группах. Распространенность БДН в мире в среднем составляет 2–5/100 тыс. человек в год. Согласно классификации F. Norris, в 80 % случаев БДН представлена боковым амиотрофическим склерозом (БАС), в 10 % — прогрессирующим бульбарным параличом, а также двумя редкими формами: в 8 % — прогрессирующей мышечной атрофией (изолированное медленно прогрессирующее поражение периферических мотонейронов (ПМН)) и в 2 % — первичным боковым склерозом (изолированное медленно прогрессирующее поражение центрального двигательного нейрона). К клиническим проявлениям БДН относят признаки поражения ПМН, такие как парезы и атрофии скелетных мышц с фасцикуляциями в них, а также признаки поражения центральных мотонейронов (ЦМН), такие как спастичность, гиперрефлексия, патологические пирамидные знаки

при длительной сохранности брюшных рефлексов (за исключением определенных фенотипов болезни). БДН в дебюте заболевания или по мере ее прогрессирования сопутствуют бульбарный и псевдобульбарный синдромы, признаками которых являются вялая или спастическая дизартрия, дисфагия, атрофия языка и фасцикуляции в нем, возможны повышение нижнечелюстного и глоточного рефлексов, ларингоспазм и насильственный смех и плач. Распределение и выраженность симптоматики поражения ПМН и ЦМН в значительной степени зависят от формы, дебюта и варианта болезни. На завершающей стадии болезни у пациентов развиваются стволовые или спинальные дыхательные нарушения, которые наряду с дисфагией и алиментарной недостаточностью являются причиной летального исхода.

У детей БДН ассоциируется с генетическими мутациями, представленными в табл. 5.

Диагноз БДН необходимо подтвердить инструментально с помощью ЭНМГ и МР-визуализации. Задачей этих методов является исключение других заболеваний центральной и периферической нервной системы, которые потенциально излечимы и имеют доброкачественный прогноз.

ЭНМГ: при игольчатой миографии на трех уровнях (голова или шея, рука, нога) в наиболее пораженных мышцах выявляется спонтанная активность в виде потенциалов фасцикуляций, фибрилляций и положительных острых волн, а также тенденция к увеличению длительности, амплитуды и количества фаз потенци-

**Таблица 5. Фенотипические варианты БАС у детей**

Форма	Белок	Наследование	Клинические варианты, дебют	Клинические признаки
БАС 2	Alsin	A-P, 2q33	Ювенильный первичный боковой склероз, после 10 лет	Прогрессирующие признаки поражения ЦМН — снижение возможности к передвижению во второй декаде жизни, нарушение моторной речи и когнитивных функций
			Ювенильный амиотрофический боковой склероз, после 6 лет	Спастика лицевой мускулатуры, псевдобульбарный синдром, спастическая параплегия. Дистальные амиотрофии в ногах больше, чем в руках. Медленно прогрессирует. Редукция ходьбы после 40 лет
БАС 5	Spatacsin	A-P, 15q21	7–23 года	Спастика, псевдобульбарный синдром, гиперрефлексия. Дистальные амиотрофии кистей и стоп, атрофия языка, фасцикуляции, слабость и атрофии предшествуют спастичности. Медленно прогрессирует
БАС 6-21		A-P, 6p25, 21q22	4–10 лет	Умеренный птоз. Дистальная симметричная атрофия кистей и стоп. Бульбарный синдром, слабость лицевых мышц, дисфагия. Спастичность рук и ног. Снижение слуха. Гинекомастия
БАС 16	Sigma-1 Receptor	A-P, 9p13.3	1–2 года	Спастика ног больше, чем рук. Слабость в кистях. Утрата передвижения к 3-й декаде жизни
БАС 4	Senataxin	A-D, 9q34.13	6–21 год	Раннее нарушение походки. Слабость дистальная, позже проксимальная. Бульбарные нарушения — редко. Гиперрефлексия — 78 %, атрофия языка — 17 %. Медленно прогрессирует

алов двигательных единиц (признаки нейрональной денервации). В начальных стадиях болезни спонтанная активность с преобладанием фасцикуляций сочетается со снижением длительности потенциалов двигательных единиц. На начальных стадиях при глобальной миографии в покое, тонических пробах и расслаблении в мышцах больных регистрируются потенциалы фасцикуляций с частотой 1–2 Гц при нормальном интерференционном паттерне кривой максимального усилия.

В развернутой стадии болезни в покое, при тонических пробах и расслаблении отмечаются ритмичные высокоамплитудные потенциалы фасцикуляций, а при максимальном усилии — «ритм частотокола». Выбирая мышцы для исследования методом игольчатой ЭНМГ, следует помнить, что прежде всего при БДН страдают мышцы разгибательной группы (группа локтевого и лучевого нервов на руке и малоберцового нерва на ноге). При стимуляционной ЭНМГ на трех уровнях отмечаются снижение амплитуд М-ответов, уменьшение скоростей проведения по двигательным волокнам периферических нервов, но не более чем на 30 %, сохранность потенциалов действия нервов и скоростей проведения по чувствительным волокнам (критерии ЭНМГ-диагностики БДН Ламберта) и увеличение соотношения амплитуд Н-рефлекса и М-ответа в икроножных мышцах, что отражает наличие пирамидного синдрома.

Больным необходимо проводить МРТ хотя бы двух отделов центральной нервной системы (на уровне, пораженном в дебюте заболевания, и уровне, наиболее близком к дебюту заболевания).

#### **Дифференциальная диагностика БАС**

- СМА.
- Болезнь Тея — Сакса.
- Миастения.

- Плексопатия.
- ОМАН.
- Полиомиелитические синдромы.
- Синдром Хопкинса.
- Паранеопластические синдромы.
- Токсическое влияние (свинец).

**Терапия БАС** является посиндромной: защита мотонейрона (рилутек), уменьшение спастичности (баклофен, мемантин), слюнотечение (имипрамин), улучшение метаболизма (L-карнитин, коэнзим Q-10).

Курирующий врач также должен составить вместе с семьей план многопрофильного наблюдения ребенка. Этот план обычно включает консультирование и получение помощи у пульмонолога, гастроэнтеролога/диетолога, ортопеда/реабилитолога, а также детского невролога (если ребенок наблюдается педиатром или семейным врачом, а не неврологом), медицинского генетика (при необходимости решения вопросов планирования семьи).

Пациенты с БМН с течением времени постепенно теряют мышечную силу и подвижность. Комплексная реабилитация поможет задержать или предотвратить вторичные нарушения, включая мышечные контрактуры, замедлит прогрессирование заболевания, а также сохранит или потенциально улучшит мышечную силу и двигательные функции. В реабилитационные мероприятия при СМА и БДН включают физиотерапию, трудотерапию, логопедию, использование ортопедического и другого адаптивного оборудования, общеукрепляющие упражнения и упражнения на равновесие, растяжение или увеличивающие диапазон движений, а также водную терапию, физическую и социальную активность. Реабилитационные мероприятия должны обеспечить дополнительную помощь, направленную на улучшение дыхательной функции и питания.