

УДК 616-009.55

М. М. Лепесова, Т. С. Ушакова, Б. Д. Мырзалиева

**Казахский медицинский университет непрерывного образования
г. Алматы, Казахстан**

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АМИОТРОФИИ ПЕРВОГО ТИПА

АННОТАЦИЯ

Спинальная мышечная амиотрофия 1 типа (СМА), острая злокачественная инфантильная амиотрофия Верднига - Гоффмана наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ответственные за развитие заболевания гены локализованы в области хромосомы 5q12.2-q13.3, где локализованы 4 гена, повреждение которых вызывает развитие или определяет тяжесть заболевания. Наиболее распространена мутация гена SMN, представленная в виде делеции 7-го или 8-го экзона в гомозиготном состоянии. В результате мутаций в гене SMN1 периферические двигательные нейроны теряют способность контролировать переход от преРНК к мРНК и производить белки, необходимые для их выживания и функционирования, что приводит к симптомокомплексу «вялого ребенка». «Золотым стандартом» диагностики СМА является генетический метод. Генная диагностика заключается в определении делеций экзонов 7 и/или 8 гена SMN1. Среди электрофизиологических методов используются игольчатая электромиография, исследование электрического вызванного ответа мышцы и оценка количества двигательных единиц. СМА I типа манифестирует до 6-месячного возраста и отличается злокачественностью течения. Дети с данной патологией могут держать голову, но никогда не переворачиваются и не сидят. СМА 1 типа необходимо дифференцировать от похожих заболеваний: структурные миопатии, врожденные миодистрофии и невропатии, врожденная или неонатальная миастения, метаболические миопатии, болезнями накопления, атоническая форма церебрального паралича, синдром Марфана В данной статье приводится краткий обзор по теме. На обсуждение выносятся клинический случай ребенка с генетически неподтвержденным диагнозом спинальной мышечной амиотрофии, но с наличием характерной клинической картины и патогномичными для СМА результатами дополнительных обследований. В ходе обследования ребенка проводилась дифференциальная диагностика СМА 1 типа с другими заболеваниями, дающими схожую клиническую картину.

Ключевые слова: спинальная мышечная амиотрофия, ген SMN1, мышечная гипотония, дифференциальная диагностика.

Введение. Спинальные мышечные амиотрофии (СМА) - термин, объединяющий вторичные наследственные нервно-мышечные заболевания, в патогенезе которых лежит первичное поражение клеток передних рогов спинного мозга и ядер мозгового ствола. СМА наследуются в основном по аутосомно-рецессивному типу, реже - по аутосомно-доминантному или Х-сцепленному типу наследования. Принято выделять проксимальные и дистальные спинальные амиотрофии. Доля проксимальных форм СМА составляет 80-85 %, а дистальных - около 10 % [1]. Выделяют 5 типов СМА в зависимости от времени дебюта заболевания:

0 тип - наиболее тяжелая форма, манифестирующая внутриутробно;

1 тип - острая злокачественная инфантильная спинальная амиотрофия, описанная G.Werdnig в 1891 г.;

II тип - хроническая инфантильная спинальная амиотрофия, выделенная Dubowitz;

III вариант - ювенильная спинальная амиотрофия, описанная в 1956 г. E. Kugelberg и L. Wexler;

IV тип - манифестирующий на 2-3-м десятилетии жизни [2, 3].

Эпидемиология. Частота встречаемости СМА I типа, по данным разных авторов, составляет:

1:6000-10 000 новорожденных [1],

7,8-10:100,000 живорожденных [3].

1:25 000 новорожденных [4],

7:100,000 новорожденных [5],

1:6000 или 1:8000 живорожденных [6],

1:6000 живорожденных [7].

Приблизительная панъэтническая распространенность 1:11,000 населения [1,3-7]. Тип наследования - аутосомно-рецессивный. По дан-

ным Л. А. Лившиц (2003), в России более чем в 1/3 случаев всех наследственных нервно-мышечных заболеваний (ННМЗ) диагностируется спинальная мышечная атрофия (СМА). Распространенность заболевания - 2-9 на 100 тыс. населения, среди новорожденных - 10 на 100 тыс. Частота гетерозиготного носительства высокая - 1 на 40-60 чел. В реестре базы данных Донецкого областного детского клинического центра нейрореабилитации (2001-2012) зарегистрировано 348 детей с НМЗ, включая 107 детей (30,7 %) - со спинальной мышечной атрофией [8].

Эпидемиологические исследования по ННМЗ, в том числе по СМА, у детей в Казахстане не проводились. Имеющиеся данные по г. Алматы не отражают объективную картину по данному заболеванию. Так, на начало 2016 г. на диспансерном учете в г. Алматы состояли 12 детей с различными типами СМА, что определило распространённость на уровне 0,28 на 10 тыс. детского населения.

Генетика. Ответственные за развитие заболевания гены локализованы в области хромосомы 5q12.2-q13.3. В этой зоне локализованы 4 гена, повреждение которых вызывает развитие заболевания или определяет его тяжесть [1]. Наиболее распространена мутация гена SMN, представленная в виде делеции 7-го или 8-го экзона в гомозиготном состоянии [9]. Мутация в теломерной копии SMN-гена является необходимым, но недостаточным условием возникновения заболевания, так как известны описания здоровых людей, имеющих такую мутацию в гомозиготном состоянии [1].

Следующий ген - NAIP (ген ингибитора нейронального апоптоза, МГМ: 600355), делеции одного или нескольких экзонов которого в гомозиготном состоянии встречаются у 40-70 % больных с СМА I типа [9]. У больных, имеющих делецию 7-го и 8-го экзонов SMN-гена в гомозиготном состоянии, одновременно обнаруживается делеция в гене NAIP [10, 11]. Третий ген, обозначаемый как H4F5, расположен рядом с геном SMN. Предполагается, что его делеция участвует в модификации тяжести клинического течения различных типов СМА [3]. VTF2p44 - четвертый ген, ответственный за возникновение заболевания. Делецию гена в гетерозиготном состоянии имеют около 15 % больных при СМА.

Таким образом, главным этиологическим фактором проксимальных СМА является деле-

ния в теломерной части копии SMN-гена в гомозиготном состоянии. Факторами, определяющими тяжесть клинической картины, являются:

а) число центромерных копий SMN-гена (2 - при I типе СМА и 3-5 - при II и III типах СМА);

б) одновременное наличие делеции в генах NAIP, H4F5, VTF2p44.

Белок, кодируемый SMN геном, состоит из 294 аминокислот и экспрессируется во всех тканях организма. Превалирующее число белка находится в мотонейронах передних рогов спинного мозга. Функция Smn-белка периферических двигательных нейронов (Smn-белок) [10, 12,13]:

- участвует в процессинге мРНК;
- SMN участвует в транспорте мРНК по аксонам моторных нейронов;
- SMN модулирует рост аксонов и динамику цитоскелета;
- предотвращение SMN-транспорта через аксоны вызывает коллапс конуса роста;
- SMN также играет важную роль в созревании терминалей аксона в мышцах после родов;
- в результате мутаций в гене SMN1 периферические двигательные нейроны теряют способность контролировать переход от преРНК к мРНК и производить белки, необходимые для их выживания и функционирования.

У человека ген SMN представлен 2-мя копиями:

- одна копия локализована в теломерной части хромосомы 5 (SMN1),
- вторая копия - в центромерной зоне той же хромосомы (SMN2) [10].

Отличие SMN2 от гена SMN1 состоит в замене цитозина на тимидин в 6-й позиции 7-го экзона, следствием чего является отсутствие у транскриптов SMN2 7-го экзона. В результате с этого транскрипта синтезируется белок SMNA7, являющийся нестабильным и быстро разрушающимся. SMN2 ген обеспечивает около 1/10 общего количества функционального белка в клетке.

В 2010 г. в журнале Genes & Development, Gideon Dreyfuss and Sungchan Cho из the University of Pennsylvania были опубликованы данные о том, что молекулы SMN2 - производного протеина SMNA7 содержат сигнал деградации, известный как «дегрон». Этот биохимический знак «уничтожь меня» дает указание клеточной системе удаления отходов, в норме,

ответственной за разрушение несформированных или нефункциональных белков, как можно быстрее уничтожить SMNA7 [11, 14].

Патоморфология. При заболевании в спинном мозге микроскопически наблюдается недоразвитие мотонейронов передних рогов, демиелинизация передних корешков. Схожие изменения встречаются часто в двигательных ядрах, а также в корешках V-VII и IX-XII черепных нервов. Нейрогенные изменения мышц скелета по результатам биопсии характеризуются «пучковой атрофией», чередующейся сохранными пучками и атрофированными мышечными волокнами, а также расстройствами, которые типичны для первичных миопатии (гиперплазия соединительной ткани, гиалиноз, гипертрофия отдельных мышечных волокон) [3].

Клиника. СМА I типа манифестирует до 6-месячного возраста и отличается злокачественностью течения. Анамнестически могут быть указания матери на слабое шевеление плода во время беременности. В неонатальном периоде отмечаются выраженная мышечная гипотония, гипотрофия мышц, отсутствие сухожильных рефлексов, фибрилляции мышц языка и пальцев рук. Дети с данной патологией могут держать голову, но никогда не переворачиваются и не сидят. Характерна поза «лягушки»: конечности отведены в плечевых и тазобедренных суставах и согнуты в локтевых и коленных суставах [4]. Первыми в патологический процесс вовлекаются мышцы проксимальных отделов нижних конечностей, процесс имеет восходящее распространение. Характерны костные деформации (седловидная, воронкообразная или килевидная форма грудной клетки, а также сколиоз и кифоз в грудопоясничном отделе позвоночника). В дальнейшем при прогрессировании процесса поражение распространяется на мышцы, иннервируемые бульбарной группой черепно-мозговых нервов. Причиной летального исхода при врожденном варианте заболевания являются сердечная или дыхательная недостаточность, а также инфекция. Продолжительность жизни в среднем составляет 2 года, только 10-12 % больных детей переживают пятилетний возраст [3].

Диагностика. «Золотым стандартом» диагностики СМА является генетический метод. Генная диагностика заключается в определении делеции экзонов 7 и/или 8 гена SMN1. Если делеции в указанных участках гена определяют-

ся у пациента в гомозиготном состоянии - это подтверждает диагноз СМА. При отсутствии делеции 7 и/или 8 экзонов в гомозиготном состоянии следует провести количественный анализ числа копий генов SMN методом мультиплексной лигазной реакции с последующей амплификацией [2]. Среди электрофизиологических методов используются такие методы, как игольчатая электромиография, исследование электрического вызванного ответа мышцы и оценка количества двигательных единиц. Данные методы предложены для мониторинга течения СМА [1]. Электромиографический (ЭМГ) 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 [3, 4].

Из биохимических маркеров у больных с СМА активность креатинфосфокиназы в сыворотке крови может превышать норму в 2-4 раза, но не более чем в 10 раз. В настоящее время проводятся исследования по поиску специфических биомаркеров для СМА. При морфологическом исследовании мышц выявляются специфические признаки мышечного поражения: скопления уменьшенных в размере волокон (пучковая атрофия) чередуются с участками гипертрофированных волокон [1].

Дифференциальная диагностика. СМА I типа необходимо дифференцировать от других заболеваний, вызывающих синдром «вялого ребенка»:

- структурные миопатии (немалиновая, миотубулярная миопатии, болезнь центрального стержня);
- врожденные миодистрофии и невропатии;
- врожденная или неонатальная миастения;
- метаболические миопатии (митохондриальные миопатии, органические ацидурии), болезнями накопления (Помпе);
- атоническая форма церебрального паралича, синдром Марфана [4].

Одним из основных клинических проявлений группы врожденных структурных миопатии является диффузная мышечная гипотония. Ги-

потония обычно преобладает в мышцах тазового пояса и проксимальных отделах нижних конечностей. Характерно наличие дизрафических черт (долихоцефалия, врожденный вывих бедра, готическое небо), задержка в моторном развитии ребенка. Сухожильные рефлексы могут быть нормальными, сниженными или отсутствовать [3]. Наиважнейшим критерием группы врожденных структурных миопатий является отсутствие прогрессирования или очень медленное нарастание мышечной слабости [4]. Активность КФК в пределах нормы. На ЭНМГ - первично-мышечные изменения. Для различных форм структурных миопатий характерны специфические изменения в структуре мышечных волокон на биопсии.

Для болезни центрального стержня характерен аутосомно-доминантный тип наследования; мышечная слабость больше выражена в руках, чем в ногах; сухожильные рефлексы с пораженных мышц угнетены; бульбарные симптомы отсутствуют. На биопсии в центральной части всех волокон I типа находят четко очерченные стержни из плотно сгруппированных аномальных миофибрилл [4]. Центронуклеарная миопатия наследуется как X-сцепленным, аутосомно-доминантным, так и аутосомно-рецессивным [3]. На биопсии мышц выявляются волокна с центрально расположенными волокнами. В случае врожденной быстро прогрессирующей немалиновой миопатий уже с рождения определяются диффузная мышечная гипотония, отсутствие сухожильных рефлексов, дизрафические черты лица. По мере прогрессирования присоединяются скелетные аномалии и бульбарные расстройства. В биоптатах мышц характерно наличие палочковидных структур с доминированием волокон I типа [3].

Врожденные миодистрофии наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Характерны мышечная гипотония и артрогриппоз, выявляемые с рождения. Довольно часто имеется слабость мышц лица и шеи, но движения глазных яблок никогда не нарушаются. Типичен врожденный вывих бедра. Мышечная слабость прогрессирует медленно. Уровень КФК нормальный, либо повышен. На электронейромиографии определяются миопатические изменения. Для врожденной миодистрофии Фукуямы характерно наличие пороков развития головного мозга, связанных с нарушением миграции нейронов (полимикрогирия, агирия, гетеротопия нейронов),

обуславливающие развитие судорожного синдрома. Цереброокулярная миодистрофия включает признаки миодистрофии Фукуямы плюс патологию глаз (помутнение роговицы, катаракта, гипоплазия зрительных нервов) [4, 5].

Неонатальная миастения развивается у детей, рожденных от матерей, страдающих миастенией. В основе лежит трансплацентарная передача антител к ацетилхолиновым рецепторам. Трудности при кормлении и генерализованная гипотония - основные клинические симптомы неонатальной миастении. Слабость значительно увеличивается в первые несколько дней, а затем регрессирует [4]. При врожденной миастении офтальмоплегия выступает в качестве первичного симптома. Генерализованная мышечная слабость развивается редко. Может наблюдаться слабость мимических мышц, что ведет к тяжелым нарушениям кормления. При ЭНМГ во время низкочастотной ритмической стимуляции может обнаруживаться декремент [4].

Митохондриальные энцефаломиопатии - группа гетерогенных мультисистемных синдромов, в генезе которых лежат различные биохимические дефекты дыхательной цепи митохондрий. В клинической картине преобладает поражение органов, зависящих от аэробного метаболизма: нервная система, скелетная мускулатура, сердце и почки. В периферической крови определяют значительное повышение уровня лактата. В биоптатах мышц имеется характерный признак - «рваные красные волокна», однако он не является строго специфичным маркером для данной группы заболеваний [3].

Группа наследственных нарушений обмена веществ характеризуется появлением начальных симптомов в первые месяцы жизни ребенка в виде нарушений функции желудочно-кишечного тракта, неврологическими симптомами и изменением кожных покровов. Для большинства ацидурий характерным является наличие специфического запаха пота и мочи («мышиный» запах при фенилкетонурии, запах кленового сиропа при лейцинозе, аромат потных ног при изовалериановой ацидемии). Отмечаются низкий мышечный тонус, задержка психомоторного развития, появление судорог [4].

При атонико-астатической форме детского церебрального паралича наряду с выраженной мышечной гипотонией отмечается повышение сухожильных рефлексов.

Для инфантильной формы болезни Помпе (дефицит кислой мальтазы) характерно развитие диффузной мышечной гипотонии чаще к 2-месячному возрасту ребенка, угнетение сухожильных рефлексов, кардиомегалия, задержка психического развития. Возможно развитие гепатомегалии. Смертельный исход при данной форме болезни наступает до 1 года жизни от сердечной недостаточности [15].

Младенческий синдром Марфана - наследственное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и глаз. В основе патогенеза лежит нарушение синтеза белка - фибрилина. При этом происходит нарушение расположения коллагеновых волокон. Неонатальный СМ представляет собой сочетание мышечной гипотонии, арахнодактилии, внешних дисгармонических черт развития, пролапса обоих атриовентрикулярных клапанов и дилатации обоих аортальных и легочных корней. Морфологически имеются миксоматозные наложения на клапанах, аневризма синуса Вальсальвы, миксоматозная ткань вокруг атриовентрикулярного узла [6, 16-18].

В заключение приведем клинический случай недифференцированного типа СМА у ребенка раннего возраста. *Мальчик 6 месяцев жизни* в экстренном порядке поступает в отделение реанимации городского стационара г. Алматы с жалобами на отсутствие рефлекса сосания, одышку, эпизодические поперхивания, отсутствие фиксации головы, отсутствие движения в ногах, атрофию нижних конечностей.

Из анамнеза: ребенок от II беременности на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (длительное бесплодие, замершая беременность, неудачные попытки ЭКО); сахарного диабета 2 типа с коррекцией инсулином, аутоиммунного тиреоидита, отеков нижних конечностей, артериальной гипертензии, гестационной тромбоцитопении, неоднократной угрозы прерывания беременности на различных сроках. Монохореальная, диамниотическая двойня: фето-фетальный трансфузионный синдром (донор), нарушение маточно-плацентарного кровотока 3 степени, истмико-цервикальная недостаточность, маловодие. Группа крови матери 0(1) Rh (-), проводилась профилактика гемолитической болезни новорожденных резонативом. Роды преждевременные, на 33-й неделе гестации, 2-й

ребенок из двойни. Вес при рождении 1733 г, длина 34 см, окружность головы 28 см, окружность груди 26 см. По шкале Апгар 3-4 балла. Состояние ребенка при рождении тяжелое, перевод на искусственную вентиляцию легких. Выписан из роддома на 30-е сутки с диагнозом: церебральная ишемия 1 степени, ранний период восстановления. Недоношенность 33 недели.

Начиная с 2-месячного возраста, у ребенка отмечались прогрессирующее снижение двигательной активности, вялость, утрата двигательных навыков, исчезновение фиксации головы, формирование деформации голеностопных суставов. С 3,5 месяцев жизни наблюдалось снижение сосательного рефлекса, который полностью угас к 4-му месяцу.

В возрасте 4 месяцев ребенок госпитализируется в стационар ближайшего зарубежья для установления диагноза. Неврологический статус при поступлении: ребенок в сознании, на осмотр реагирует оживлением. Обращает на себя внимание одышка (смешанная), тахипноэ, с втяжением эпигастрия. Взгляд фиксирует. Отмечается прослеживание, непостоянное. Глазные щели, зрачки D=S, язык по средней линии, отмечается легкая гипомимия. Голову не удерживает, подвижность в шейном отделе сохранена (выводит голову в обе стороны). Движения в верхних конечностях активные, умеренное снижение активности в плечевом поясе, движения в нижних конечностях отсутствуют. В положении на животе попытка оторвать таз от поверхности. Тонус мышц верхних конечностей переменный, истощаемый до легкой гипотонии; тонус нижних конечностей - по типу мышечной дистонии (снижен во флексорах, повышен в аддукторах бедер). Атрофические изменения мышц нижних конечностей с акцентом в дистальных отделах. Контрактуры голеностопных суставов по типу «косолапости». Снижение тургора мягких тканей конечностей, более выраженное в нижних конечностях. Сухожильные рефлексы нижних конечностей резко снижены, верхних - средней живости, брюшные рефлексы отсутствуют. Псевдобульбарные нарушения (эпизоды поперхивания). Рефлексы орального автоматизма «-», защитный рефлекс +, ползание по Бауэру +/-, рефлекс Таланта +/-, рефлекс Робинсона -. При тракции за руки провисание головы.

Проводился дифференциальный диагноз между заболеваниями группы нейромышечных, митохондриальных заболеваний, болезней накопления (Помпе), аминокислотурией. На раннем этапе диагностики исключены паранеопластические процессы. Проводился консилиум с привлечением педиатров, реаниматологов: состояние ребенка трактовалось как неуточненное прогрессирующее миопатическое заболевание с формированием дыхательной недостаточности. Результаты генетического, биохимического, электрофизиологического, нейрорадиологического обследования иллюстрируются в табл. 1, на рис. 1, 2.

Таблица 1

Генетические и биохимические исследования

Наименование анализа	Результат
Основной спектр спинальных мышечных атрофии	Отрицательный
Мутации, связанные с X-сцепленным вариантом СМА («горячие» участки гена UBA1)	Отрицательный
Выявление мутаций в гене, ответственном за формирование СМА с параличом диафрагмы тип I	Отрицательный
Наличие мутаций в гене DMPK, ответственном за развитие конгенитальной мышечной дистрофии	Отрицательный
Анализ крови на болезнь Помпе	Отрицательный
Анализ крови на ТМСМ (тандемная масс-спектрометрия)	Отрицательный
Анализ крови на содержание лактата	Лактат 1,0 ммоль/л (норма)

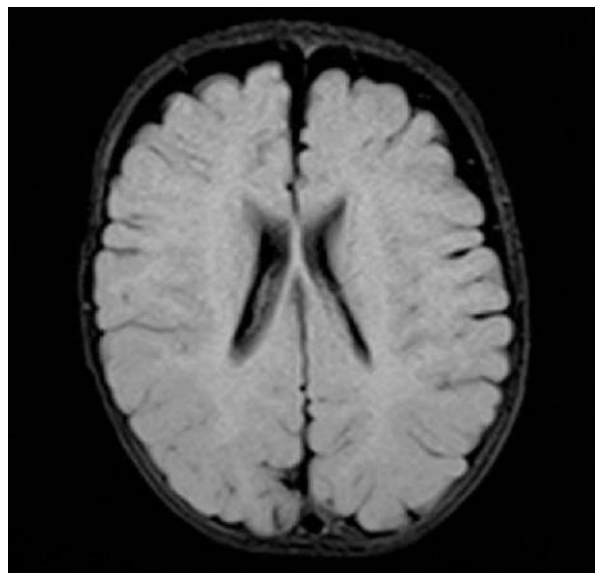


Рис. 1. МРТ головного мозга: умеренное расширение боковых желудочков и подпаутинных пространств, истончение мозолистого тела

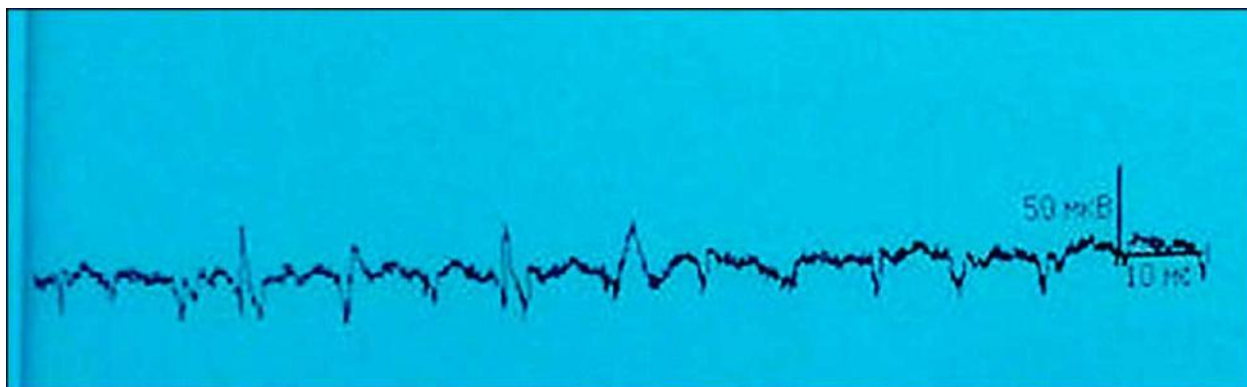


Рис. 2. Признаки электронейромиографии

Электронеуромиография (ЭНМГ): признаки выраженного поражения передних рогов спинного мозга со значительным снижением вызванной активности мышц - 0,11-0,32 мВ с преобладанием снижения в дистальных отделах (рис. 1).

Результаты гистологического исследования биоптата мышцы (m. deltoideus). Большие группы - пучки атрофичных, округлых мышечных волокон, пучки нормотрофичных гипертрофированных мышечных волокон, среди которых также находятся и мелкие атрофичные волокна. Угловатых мышечных волокон нет. Нет некрозов и регенеративных клеток. Нет внутриклеточных ядер. В небольшом количестве волокон вакуоли без ободка при окрашивании Гомори трихромом и ШИК-отрицательные. Выражен интрафасцикулярный фиброз. Замещения эндомизия нет. Нет воспалительной инфильтрации. При иммуногистохимическом исследовании группирование мышечных волокон разных типов, но гипертрофированные мышечные волокна относятся к 1 типу.

Заключение. Спинальная мышечная атрофия, наиболее вероятен 1 тип. В динамике состояние ребенка с прогрессирующим ухудшением, с диагнозом «спинальная мышечная атрофия, неуточненный тип» ребенок был выписан из стационара ближайшего зарубежья и направлен по месту жительства.

Объективно: состояние ребенка при данной госпитализации крайне тяжелое, нестабильное, тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью 3-й степени, сердечно-сосудистой недостаточностью 2-й степени, прогрессирующей неврологической симптоматикой, интоксикацией. Уровень сознания: сопорозное до развития комы 2. В динамике присоединилась двусторонняя очагово-сливная пневмония, симптомы системной воспалительной реакции. Летальный исход наступил в результате развития полиорганной недостаточности.

Выводы. Спинальная мышечная амиотрофия 1 типа может быть обусловлена мутациями не только в гене SMN1, но и в генах, расположенных в соседних локусах 5 хромосомы. Проведение дифференциальной диагностики включает в себя обширный список различных групп заболеваний, сопровождающихся диффузной мышечной гипотонией и задержкой моторного развития. Приведенный клинический случай является примером СМА, предположительно 1 типа, с характерной для данного типа клинической картиной, морфологическими изменениями мышечной ткани и результатом электрофизиологического исследования. Проведенная дифференциальная диагностика исключила ряд конкурирующих диагнозов. Для постановки окончательного диагноза требовалось расширенное генетическое исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 *Евтушенко С.К., Морозова Т.М., Шестова Е.П., Омельяненко А.А., Симонян В.А., Луцкий КС.* Спинальные мышечные атрофии и боковой амиотрофический склероз как проявление болезни двигательного нейрона у детей // *Международ. невролог. журн.* - 2013. - № 6 (60). - С. 15-28.
- 2 *Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В.* Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I-IV: особенности молекулярно-генетической диагностики // *Нервно-мышечные болезни.* - 2013. - № 3. - С. 65-74.
- 3 *Наследственные болезни нервной системы: рук-во для врачей / под ред. Ю.Е.Вельтишева, П.А.Темина.* - М.: Медицина, 1998. - 496 с.
- 4 *Болезни нервной системы: рук-во для врачей: В 2-х т. - Т. 1 / под ред. Н.Н.Яхно.* - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2007. - 744 с.
- 5 *Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А.* Нервные болезни: учеб. пособие. - 4-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2010. - 560 с.
- 6 *Прахова А.В.* Неонатальная кардиология - Н. Новгород: Изд-во Нижегородской госмедакадемии, 2008. - 355 с.
- 7 *Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1/ Gregoretta C¹, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Rava L, Bignamini E, Veljkovic A, Cutrera R.* *Pediatrics.* 2013 May; 131(5):e1509-14. doi: 10.1542/peds.2012-2278. Epub 2013 Apr 22.

- 8 *Ахмедова П.Д.* Эпидемиология наследственных нервно-мышечных заболеваний в республике Дагестан. Разработка основ нейрорегистра. - М., 2015. - С. 37-45.
- 9 A Novel Morpholino Oligomer Targeting ISS-N1 Improves Rescue of Severe Spinal Muscular Atrophy Transgenic Mice / Haiyan Zhou, Narinder Janghra, Chalermchai Mitrpant, Rachel L. Dickinson, Karen Anthony, Loren Price, Ian C. Eperon, Stephen D. Wilton, Jennifer Morgan, and Francesco Muntoni - Hum Gene Ther. 2013.-Mar; 24(3): 331-342.
- 10 Genetic findings of Cypriot spinal muscular atrophy patients./ Theodorou L, Nicolaou P, Koutsou P, Georghiou A, Anastasiadou V, Tanteles G, Kyriakides T, Zamba-Papanicolaou E, Christodoulou K. - Neurol Sci. 2015 Oct; 36(10):1829-34. doi: 10.1007/s10072-015-2263-5. Epub 2015 May 28.
- 11 Association between the SMN2 gene copy number and clinical characteristics of patients with spinal muscular atrophy with homozygous deletion of exon 7 of the SMN1 gene. Zarkov M, Stojadinovic A, Sekulic S, Barjaktarovic I, Peric S, Kekovic G, Draskovic B, Stevic Z. Vojnosanit Pregl. 2015 Oct;72(10):859-63.
- 12 A rare variant (c.863G>T) in exon 7 of SMN1 disrupts mRNA splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. Qu YJ, Bai JL, Cao YY, Zhang WH, Wang H, Jin YW, Song F. Eur J Hum Genet. 2015.- Sep 30. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. PediatrNeurol. 2015 Oct; 53(4):293-300. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002. Epub 2015 Jun 10. Review.
- 13 *Darras B.T.* Spinal muscular atrophies // Pediatr. Clin. North Am. 2015. V. 62. № 3. P. 743-766.
- 14 Molecular characterization and copy number of SMN1, SMN2 and NAIP in Chinese patients with spinal muscular atrophy and unrelated healthy controls / Fang P, Li L, Zeng J, Zhou WJ, Wu WQ, Zhong ZY, Yan TZ, Xie JS, Huang J, Lin L, Zhao Y, Xu XM. - BMC Musculoskelet Disord. 2015 Feb 7;16: 11. doi: 10.1186/s12891-015-0457-x.
- 15 Pompe Disease: Cyanosed Hypotonic Infant with Normal Respiratory Rate. Koirala S, Poudel A, Basnet R, Subedi K. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2015 Apr-Jun; 13(50): 172-4.
- 16 Neonatal Marfan syndrome: a successful early multidisciplinary approach. Amado M, Calado MA, Ferreira R, Lourenço T. BMJ Case Rep. 2014 Jun 13; 2014. pii:bcr2013202438. doi: 10.1136/bcr-2013-202438.
- 17 SMN1 Gene Point Mutations in Type I-IV Proximal Spinal Muscular Atrophy Patients with a Single Copy of SMN1- [No authors listed] - Genetika. 2015 Sep; 51(9):1075-82.
- 18 Tongue fasciculations in an infant with spinal muscular atrophy type 1. Giannopoulou EZ, Martin T, Wirth B, Yilmaz U, Gortner L, Meyer S. Clin Case Rep. 2015 Oct;3(10):832-4. doi: 10.1002/ccr3.359. Epub 2015 Sep 2.

ТҮЙН

I тип жулындык булшыкегпк амиотрофия (ЖБА), Вердиг - Гоффманн жедел катерлі инфантильді жулындык амиотрофия) - аутосомды - рецессивл жолмен бертедк Аурудың дамуына 5q12.2 - q13.3 хромосомасының гендері жауапты. Осы аймақта орналасқан 4 геннің зақымдалуы аурудың дамуын және ауру ағымын анықтайды. Гомозиготалы жағдайда SMN геннің 7/8 экзондарың делециясы жиі таралған. SMN 1 геннің мутациясы нәтижеінде перифериялық козгалыс нейрондары, преРНКның мРНКға айналуы және олардың керектенуі мен қызмет етуі бузылады. ЖБА диагностикасының «алтын стандарты» болып генетикалық едіс табылады. Генетикалық диагностика SMN 1 генінде 7 және/немесе 8 экзонның делециясын анықтау жатады. «блз бала» симптомдар кешенің бірден-бір қураушы I тип ЖБА. ЖБА I б айлық жасқа дейін **КеріНіс** береді және ағымы катерлі. Аталған патологиясы бар балалар басын ұстайды, бірақ ешқашан аунамауы, отырмауы мүмкін. **ВіріНіс** проксималды белімнің булшыкеттері зақымдалады, сосын **УРДІС** жоғары ербиді. ЖБА I ші тигмн басқа «элс!3 бала» синдромдарымен дифференциалды диагностика жұрпзу қажет; туа біткен миодистрофиялар, неонаталды миастения, метаболикалық миопатиялар, церебральды сал ауруының атоникалық Турі және Марфан синдромы. Аталған мақал ада осы тақырып бойынша әдеби шолу келтірілген. Жулындык булшыкеттік амиотрофия диагнозы генетикалық дәлелденбеген, бірақ клиникалық **КеріНіс**, қосымша зерттеу **aflicТері** арқылы анықталған клиникалық жағдай сипатталған. Зерттеу барысында ЖБА I типін басқа ұқсас аурулармен дифференциалды диагностика жұрпзілді.

Түйінді **сөздер**: жулындык булшыкеттік амиотрофия, SMN 1 гені, булшыкеттік гипотония, дифференциалды диагностика.

SUMMARY

Spinal muscular amyotrophy type 1 (SMA), Werdnig-Hoffmann infantile spinal amyotrophy) is inherited in an autosomal - recessive manner. Responsible for the development of the disease genes are localized in the region of chromosome 5q12.2-q13.3. There are 4 gene in this zone, damage of which causes the development of the disease or determines its severity. The most common SMN gene mutation, a deletion introduced in the 7th or 8th exon in the homozygous state. SMA type 1 is one of many diseases, causing the symptom «floppy baby». «Gold standard» diagnosis of SMA is a genetic method. Genetic diagnosis is to determine the deletion of exons 7 and / or 8 SMN1 gene. Among the methods used electrophysiological methods such as needle electromyography. Children with this disorder may keep their head, but never turn over or sit. The first in the pathological process involved the proximal muscles of the lower extremities, the process has spread upward. SMA type 1 must be differentiated from other diseases that cause a syndrome «floppy baby»: structural myopathies, neonatal myasthenia gravis, metabolic myopathy, storage disorders, atonic form of cerebral palsy, Marfan syndrome. This article provides a brief overview on the topic. Discussion on the clinical case of a child with genetically unconfirmed diagnosis of spinal muscular amyotrophy, but with the presence of characteristic clinical picture and pathognomonic for the SMA results of additional methods. During examination of the child was carried out differential diagnosis of SMA type 1 with other diseases that give similar clinical picture.

Key words: spinal muscular atrophy, SMN1 gene, hypotonia, differential diagnosis.