

## СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ПРОГНОЗ У БОЛЬНОЙ, ПЛАНИРУЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬ

В.Г. Митьковский<sup>1, 2</sup>, Н.Ю. Пономарёва<sup>1</sup>, В.В. Макарова<sup>1</sup>, В.С. Милагина<sup>1</sup>,  
Е.Н. Ямпольская<sup>1</sup>, А.В. Кочетков<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Центральная клиническая больница восстановительного лечения ФМБА России (Клиника «Голубое»), пос. Голубое, Московская обл., Российская Федерация

<sup>2</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Российская Федерация

*Приведен клинический пример генетической диагностики причины спинальной мышечной атрофии у пациентки, планирующей деторождение. Выявленная мутация позволила уточнить этиологию и патогенез развития нервно-мышечных нарушений, определить прогноз наследования и пренатальной диагностики, оценить возможности адекватного лечения.*

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, молекулярная диагностика, наследование мутации, патогенетическое лечение, абилитация.

**(Для цитирования:** Митьковский В.Г., Пономарёва Н.Ю., Макарова В.В., Милагина В.С., Ямпольская Е.Н., Кочетков А.В. Спинальная мышечная атрофия. Клинико-генетическое обследование и прогноз у больной, планирующей беременность. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):94–100. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10194–100>)

## SPINAL MUSCULAR ATROPHY. CLINICAL AND GENETIC EXAMINATION AND RISK ASSESSMENTS IN PREGNANCY PLANNING (SMA) WOMAN

V.G. Mitkovsky<sup>1, 2</sup>, N.Y. Ponomareva<sup>1</sup>, V.V. Makarova<sup>1</sup>, V.S. Milagina<sup>1</sup>,  
E.N. Yampol'skaya<sup>1</sup>, A.V. Kochetkov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital of Rehabilitation Federal Medical Biological Agency of Russia, «Goluboye» clinic, Goluboe Village, Moscow Region, Russian Federation

<sup>2</sup> Academy of Postgraduate Education under the FSBU «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», Moscow, Russian Federation

*The resulted clinical example of genetic diagnostics of the causes of spinal muscular atrophy in a patient planning fertility. The revealed mutation made it possible to clarify the etiology and pathogenesis of the development of neuromuscular disorders, determine the prognosis of inheritance and prenatal diagnosis, and evaluate the possibilities of adequate treatment.*

**Keywords:** spinal muscular atrophy, molecular diagnostics, inheritance of a mutation, treatment appropriate to pathogenesis, habilitation.

**(For citation:** Mitkovsky VG., Ponomareva NY, Makarova VV, Milagina VS, Yampol'skaya EN, Kochetkov AV. Spinal Muscular Atrophy. Clinical and Genetic Examination and Risk Assessments in Pregnancy Planning (sma) Woman. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):94–100. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10194–100>)

### АКТУАЛЬНОСТЬ

В клинической практике все доступней становится молекулярно-генетическая идентификация редких (орфанных) заболеваний для раннего уточнения

диагноза, прогноза и выбора адекватного лечения и наиболее эффективных программ абилитации, что требует от врачей современных представлений о природе наследственно обусловленной патологии.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ

### Общая характеристика

Согласно определению Федеральных клинических рекомендаций 2013 г., спинальная мышечная атрофия (СМА) — «группа клинически и генетически гетерогенных наследственных заболеваний, вызванных прогрессирующей дегенерацией мотонейронов передних рогов спинного мозга».

Дифференциальный диагноз спинальной амиотрофии проводится с заболеваниями, которые проявляются симптомокомплексом «вялого ребенка» — врожденными мышечными дистрофиями, структурными миопатиями, митохондриальными миопатиями [1–4]. Среди наследственных нервно-мышечных заболеваний наиболее часто встречается именно клиническая симптоматика СМА; популяционная статистика составляет от 1:6000 до 1:10 000 новорожденных [1].

В зависимости от этиологии дебют заболевания варьирует от рождения до взрослого возраста, течение нейроатрофического процесса прогрессирующее, чаще всего с фатальным исходом [1–3]. При ранних формах СМА большинство больных (до 90%) не доживали до года. При более благоприятных типах СМА (с дебютом после 18 мес.) пациенты при адекватном лечении и уходе доживают до взрослого возраста [4–6]. Были также отмечены немногочисленные случаи вынашивания беременности и родов у пациенток с поздним дебютом СМА [7, 8].

Понятие СМА объединяет различные формы генетически обусловленного периферического пареза и мышечной атрофии вследствие дегенерации мотонейронов спинного мозга и/или ствола головного мозга [1, 2]. Патоморфология поражения периферической нервной системы и мышц затрагивает тела мотонейронов, аксонов и холинэргических синапсов, сопровождается атрофией передних корешков спинномозговых нервов, апоптозом альфа-мотонейронов [3].

### Генетическая причина развития спинальной мышечной атрофии

В основе клинического полиморфизма СМА лежит значительная генетическая гетерогенность [1, 2, 7]. Это требует понимания причин возникновения и развития болезни на молекулярном уровне для дифференциальной диагностики, адекватного выбора как метода генетического исследования, даже при установленном клиническом диагнозе, так и выбора тактики оптимального лечения и реабилитации [1, 2, 5, 9].

Наиболее распространенной генетической причиной развития СМА — аутосомно-рецессивной мутацией на длинном q-плече 5-й хромосомы (5qСМА) — обусловлено 95% всех зарегистрированных случаев заболевания. Другие 5% составляет обширная группа (до 30 форм) с клиническими проявлениями СМА, при которых мутации локализованы на других хромосомах, связаны с другими генными дефектами, т.е. с разными типами наследования (аутосомно-рецессивным, аутосомно-доминантным, X-сцепленным), разными витальными и репродуктивными прогнозами [2, 5, 7]. Наследственные заболевания, обусловленные идентифицированными генными мутациями, представлены в общедоступной электронной базе данных генов и генетических заболеваний человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Это онлайн-каталог генов человека и генетических нарушений [4], где аккумулирована актуальная информация о гено-фенотипических взаимосвязях с клиническим синопсисом, ссылками на клинические ресурсы. Именно поэтому лабораторное молекулярно-генетическое выявление мутации как причины СМА становится необходимым этапом в диагностике и для клинического ведения самого пациента, и с целью обоснования рекомендаций по планированию деторождения, пренатальной диагностике и т.д.

Согласно данным исследования «Беременность и роды у женщин со спинальной мышечной атрофией», только 30% пациенток, знающих о наличии у них СМА, отказались от деторождения [8]. И несмотря на то, что 74% пациенток отметили нарастание клинических проявлений СМА в виде мышечной слабости во время беременности, а 42% — сохранение этого статуса и после родов кесаревым сечением, тем не менее 91% женщин не жалеют о своем выборе и были готовы в случае последующей беременности принять такое же решение.

Представляем случай ведения пациентки с картиной выраженных двигательных нарушений при СМА I типа, которая планирует деторождение.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

#### О пациенте

Больная В., 35 лет, после консультирования в Научном центре неврологии РАН, стационарного лечения в неврологическом отделении Сеченовского Университета поступила в неврологическое отделение Центральной клинической больницы восстановительного лечения Федерального медико-биологического агентства России (Клиника «Голубое»).

**В семейном анамнезе** нервно-мышечной патологии, экологических и профессиональных вредностей у родителей не отмечалось. Сибсы: старшая сестра, которая была практически здорова, погибла (несчастный случай), брат умер от пневмонии.

**В анамнезе:** пробанд от третьей беременности матери, которой на момент родов было 40 лет, родилась в срок с массой тела 3500 г. В раннем возрасте отмечена выраженная задержка моторного развития, после года мышечная слабость прогрессировала. В возрасте 2 лет в клинике Сеченовского Университета ребенку проводилось неврологическое обследование, в результате которого был установлен клинический диагноз: «СМА I типа Верднига-Гоффмана». Больной оформлена инвалидность с детства; находилась на диспансерном наблюдении в сельской местности; комплексную терапию (по поводу установленного клинического диагноза СМА) не получала.

В 26 лет женщина вышла замуж, семья планировала деторождение. Больная обследована и получала лечение в НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии с диагнозом серозоцеле, спаечного процесса в малом тазу на фоне основного неврологического заболевания, по поводу которого была консультирована в Научном центре неврологии. С диагнозом «Спинальная мышечная атрофия I типа Верднига-Гоффмана; вялый тетрапарез; S-образный сколиоз грудного отдела позвоночника; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; рефлюкс-эзофагит; хронический гастрит» направлена на генетическое консультирование, ДНК-диагностику.

В марте 2017 г. в неврологическом отделении Сеченовского Университета проводилось стационарное лечение по поводу декомпенсации основного процесса с нарушением социальной адаптации и самообслуживания: выраженная слабость в конечностях (до плегии в проксимальных отделах), слабость аксиальных мышц, невозможность вертикализации.

### Диагностика и заключение

*Электронейромиография от 15.03.2017:* методом игольчатой электромиографии исследованы передние большеберцовые мышцы и дорсальные межкостные мышцы:

- средняя продолжительность потенциалов двигательных единиц увеличена (в мышце голени отклонение +15%, в мышце кисти +27%), гистограммы длительности деформированы, растянуты;
- количество полифазных потенциалов двигательных единиц увеличено соответственно, на 60 и 45%;
- спонтанная активность отсутствует.

**Заключение:** полученные результаты могут соответствовать генерализованному нейрональному уровню поражения без признаков текущего характера процесса.

В течение последующего месяца, учитывая неэффективность амбулаторного лечения, ухудшение самочувствия, пациентка госпитализирована в Центральную клиническую больницу восстановительного лечения ФМБА России (далее ЦКБВЛ) для восстановительного лечения с целью расширения двигательного режима, увеличения толерантности к физической нагрузке.

**Основной диагноз:** спинальная мышечная атрофия I типа (Верднига-Гоффмана). **Сопутствующий диагноз:** S-образный сколиоз. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит. Хронический гастрит, ремиссия. Состояние после лапароскопии, разделения спаек, опорожнения серозоцеле, дренирования брюшной полости. Мастодиния. Спаечный процесс в малом тазу.

**Неврологический статус при поступлении.** Менингеальных знаков нет. Сознание ясное. В месте и времени ориентирована правильно. Черепно-мозговые нервы: глазные щели OD=OS, зрачки OD=OS, фотореакция сохранена; конвергенция сохранена. Движения глазных яблок в полном объеме. Поля зрения не изменены. Нистагма нет. Лицо симметрично D=S. Слух сохранен. Обоняние не нарушено. Глотание не нарушено. Глоточные рефлексы живые. Язык по средней линии. Движения плеч и наклоны головы сохранены. Вялый тетрапарез: сила в руках проксимально 0–0,5 балла, дистально 1,5–2 балла; в ногах проксимально 0–1 балл, дистально 1 балл. Сухожильные рефлексы с рук и ног не вызываются. Мышечный тонус в конечностях снижен. Гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей. Патологические пирамидные знаки отсутствуют. Нарушения чувствительности не выявлено. Координаторные пробы оценить невозможно. Постоянно нуждается в постороннем уходе. Себя не обслуживает. Самостоятельно не передвигается. Адаптирована к креслу-коляске, может сидеть до 40 мин. По шкале Рэнкина 4–5 баллов.

Учитывая анамнез, данные обследования и желание пациентки (при наличии у нее клинического диагноза СМА) уточнить возможности вынашивания и рождения ребенка без клинических проявлений СМА, показано генетическое консультирование для выбора метода молекулярной диагностики.

**При генетическом осмотре** отмечены особенности фенотипа: телосложение гиперстеническое, диспластичное с S-образным сколиозом IV степени, деформацией грудной клетки, конечностей; отсутствие сухожильных рефлексов, мышечная атрофия, тетраплегия со снижением силы и объема активных движений в мышцах шеи, верхних и нижних конечностей (более выраженная в проксимальных отделах). Поскольку неврологические проявления (по результатам обследования и консилиума) соответствуют классической клинической картине спинальной мышечной атрофии Верднига–Гоффмана, выбран метод поиска гомозиготной делеции в гене фактора выживаемости мотонейронов *SMN1* (survival motor neuron): такая мутация выявляется при СМА в 95% случаев [1, 2, 7].

При отсутствии искомой делеции возможно проведение секвенирования и биоинформатического анализа с использованием мультигенной панели «Нервно-мышечные заболевания» — исследование набора из 391 гена, выявление мутации в которых доказательно ассоциировано с нервно-мышечной патологией (с нарушением функции скелетных мышц, нейронов и проводящих путей) или нейродегенеративными и метаболическими заболеваниями со схожими клиническими проявлениями — для молекулярно-генетической дифференциальной диагностики [1, 2, 4].

Выявление генетической причины СМА у больной проведено в лаборатории молекулярной патологии «Геномед»: диагностическая панель — «Спинальная мышечная атрофия (типы I, II, III, IV)»; биоматериал — венозная кровь 2 мл в пробирке с раствором ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота для хранения и транспортировки биоматериала); метод исследования — аллель-специфичная лигазная реакция фрагментов экзона 7 и 8 гена *SMN1*.

### Лечение в стационаре

В неврологическом отделении ЦКБВЛ (Клиника «Голубое») проведено следующее лечение: внутривенно Тиогамма, Нейрокс; внутримышечно Церепро, Эмоксипин, витамины B1, B6; внутрь Кардионат, Канефрон Н. Проведены курс физиотерапевтического лечения (лазеротерапия на коленные суставы № 5; ТНЧ-терапия (током надтональной частоты) на нижние конечности № 5; магнитотерапия на нижние конечности № 5; светотерапия (аппарат светодиодный АТС-01/660 «ТЕРА ФОТ») на нижние конечности № 5); курс

лечебной физкультуры (лечебная гимнастика № 5, массаж ручной шейно-воротниковой зоны № 6, механотерапия при помощи тренажеров «Мотомед» № 10, «Локомот» № 5). На фоне проводимой терапии общее самочувствие улучшилось, увеличилась толерантность к физической нагрузке, выросла сила в дистальных отделах конечностей (в руках на 2–2,5 баллов, в ногах до 1–1,5 балла), сидит в кресле-коляске до 60 мин. По шкале Рэнкина — 4 балла.

### Рекомендации при выписке

При выписке рекомендовано наблюдение у невролога, терапевта, ортопеда, гинеколога, уролога по месту жительства; прием Трентала 400 мг по 1 таблетке утром в течение 1 мес, Нейромидина 20 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 мес; регулярные занятия лечебной физкультурой; курсы восстановительного лечения 3–4 раза в год (физиотерапевтическое лечение, массаж, сосудистая, антиоксидантная, витаминотерапия).

### Молекулярно-генетическое исследование и прогноз

В результате молекулярно-генетического исследования зарегистрирована делеция экзона 7 гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Выявленная гомозиготная мутация (*del/del*) экзона 7 гена *SMN1* на длинном плече 5-й хромосомы q11.2-13.3 и является генетической причиной СМА I типа — болезни Верднига–Гоффмана с аутосомно-рецессивным типом наследования.

При планировании деторождения пациентке необходимо учитывать высокую популяционную частоту СМА I типа, поскольку именно при этой форме бессимптомным (без клинических проявлений СМА) гетерозиготным (*del/SMN1*) носителем мутации является каждый 50-й клинически здоровый человек [2, 3]. Если у будущего клинически здорового отца имеется (*del/SMN1* гетерозиготная мутация, то 50% потомков от гомозиготной (*del/del*) матери будут гомозиготными (*del/del*) больными с клиническими проявлениями СМА, а остальные 50% детей — гетерозиготными носителями мутации (*del/SMN1*) без клиники СМА. В более благоприятном случае, т.е. при отсутствии мутации (*SMN1/SMN1*) у будущего отца, вероятность гетерозиготного (*del/SMN1*) носительства без симптоматики СМА для всех потомков больной матери составляет 100% [4, 10, 11].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Спинальная мышечная амиотрофия 5qCMA в представленном случае – обусловлена у больной гомозиготной делецией, т.е. наследственным дефектом в 7-м экзоне гена *SMN1* с аутосомно-рецессивным типом наследования. Мутация детерминирует синтез дефектного протеина (белка *SMN*, survival motor neuron), что определяет клиническую картину прогрессирующей CMA I типа.

Ген *SMN* существует в двух паралогичных копиях (высокогомологичных, практически идентичных версиях): *SMN1* (*SMNt* – теломерная копия) и *SMN2* (*SMNc* – центромерная копия). По кодирующей последовательности *SMN1* отличаются только однонуклеотидной заменой 6С>Т в 7-м экзоне гена *SMN2*, что в 90% приводит к отсутствию 7-го экзона (укорочению РНК-транскриптов) гена *SMN2* после сплайсинга [6, 7, 12]. Молекулы SMN-протеина, синтезированные на основе нормального гена *SMN1* (без мутации 7-го экзона и выключения из собранной после сплайсинга матричной РНК), длиннее, чем молекулы SMN-протеина, синтезированные на основе гена *SMN2*. Нормальные, полноразмерные молекулы SMN-протеина необходимы для выживания и функционирования мотонейронов. В случае делеции в 7-м экзоне гена *SMN1* при сплайсинге также образуется короткий (без 7-го экзона) РНК-транскрипт, с которого синтезируется измененная, нестабильная, быстро разрушающаяся изоформа белка SMNΔ7 [7, 12, 13].

Недостаток нормального SMN-протеина, необходимого для выживания и полноценного функционирования нейронов и мышечных клеток, приводит к гибели преимущественно мотонейронов спинного мозга, с недостаточной иннервацией мышц, их выраженной атрофии с потерей мышечной силы и прогрессирующим угасанием способности совершать активные движения (с нарушением работы поперечнополосатой мускулатуры ног, меньше страдают мышцы рук, головы и шеи), однако же для спинальных амиотрофий характерно сохранение чувствительности, отсутствие задержки психического развития [1–3].

**Лечение.** Больные CMA нуждаются в комплексном ведении: попечительских действиях, диетическом питании, поддерживающем лечении (фармакотерапия и немедикаментозные восстановительные воздействия физиотерапии, кинезотерапии). Традиционно применяются схемы лечения с полимодальным воздействием не только

на костно-мышечную систему, но и на другие системы организма. Радикального лечения CMA нет, однако, по опубликованным данным, определенную эффективность показали аминокислоты, витамины, нейротрофические препараты, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы протеаз, сосудорасширяющие средства, кардиотрофические препараты, катаболические и анаболические стероиды, иммуносупрессанты, цитостатики, антиоксиданты, нейротрофические и метаболические средства, катаболические стероиды, иммуноглобулины и др. [9, 15]. В ряде экспериментальных и клинических исследований отмечено, что применение стволовых клеток, нейропротективных молекул и соединений, повышающих мышечную силу, может приводить к системным нежелательным реакциям, а их положительное влияние на сегодняшний день остается недоказанным [2, 14].

Поскольку 5qCMA – нарушение, обусловленное недостатком нормального SMN-протеина, состояние больных может быть улучшено за счет увеличения на 25% и более уровня белка SMN (даже его укороченной изоформы SMNΔ7). Именно поэтому, начиная с 2015 г., в США, Германии, Италии активно ведется поиск препаратов, стимулирующих синтез протеина SMN. Исследуются габапентин, Альбутерол, Рилузол, Гидроксиуреа, а также препараты, относящиеся к классу ингибиторов гистон-деацетилазы (вальпроевая кислота, фенилбутират натрия и др.). Генная терапия (с трансфекцией в клетки больного вирусного вектора, несущего нормальный ген *SMN1*) находится в стадии модельной разработки [2, 9, 14, 15]. В 2016 г. по результатам завершенных плацебоконтролируемых исследований ENDEAR, SHINE, CHERISH, NURTURE [7, 14, 15] Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) было одобрено первое патогенетическое средство для лечения CMA нусинерсен (Спинраза, Spinraza), однако в России применение этого препарата пока недоступно [2, 14, 16]. Регистрационное досье на данный лекарственный препарат было представлено в Министерство здравоохранения РФ в ноябре 2018 г., а на сегодняшний день, по данным Фонда «Семья CMA» от 13 февраля 2019 г., «Спинраза получила орфанный статус в России, и Министерство здравоохранения РФ приняло решение о выдаче задания на проведение экспертизы препарата нусинерсен» [17].

**Профилактика.** Для предупреждения повторных случаев в семьях с риском СМА необходимо генетическое консультирование родителей (с обязательным прекоцепционным молекулярным обследованием пробанда) с информированием о возможных клинических последствиях и (по показаниям) пренатальная ДНК-диагностика (с поиском у плода выявленной родительской мутации) в первом триместре беременности для принятия обоснованного решения о рождении или прерывании беременности [4, 7, 8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай клинического и неврологического обследования у молодой пациентки с проявлениями спинальной мышечной атрофии, планирующей деторождение, демонстрирует необходимость молекулярно-генетической диагностики для идентификации генного дефекта, поскольку причины развития различных нервно-мышечных нарушений при СМА генетически гетерогенны. Выявленная мутация определяет витальный прогноз и возможности патогенетического лечения, а также генетический прогноз наследования СМА у потомков больной (с учетом наличия или отсутствия гетерозиготного носительства такой же мутации у второго родителя), тактику пренатального обследования и молекулярно-генетической диагностики СМА у плода. Сегодня даже при наличии у пациентов СМА (одного из самых частых орфанных заболеваний) становится возможным планирование желанной беременности с рождением клинически здорового ребенка.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей (Утверждены на заседании профильной комиссии в рамках XII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»). / Под ред. Влодавца Д.В., Харламова Д.А., Артемьевой С.Б., Белоусовой Е.Д. Октябрь 2013. — М., 2013. [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po diagnostike i lecheniyu spinal'nykh myshechnykh atrofij u detej* (Utverzhdeny na zasedanii profil'noj komissii v ramkakh XII Rossijskogo kongressa «Innovatsionnye tekhnologii v pediatrii i detskoj khirurgii»). Ed by Vlodavets DV, Kharlamov DA,

Artem'eva SB, Belousova ED. October, 2013. Moscow; 2013. (In Russ).] Доступно по: [https://mz19.ru/upload/iblock/f0d/sma\\_0.doc](https://mz19.ru/upload/iblock/f0d/sma_0.doc). Ссылка активна на 12.12.2018.

2. Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения // *Нервные болезни*. — 2015. — №3. — С. 9–17. [Selivyorstov YuA, Klyushnikov SA, Illarioshkin SN. Spinal'nye myshechnye atrofii: ponyatie, differentsial'naya diagnostika, perspektivy lecheniya. *Nervnye bolezni*. 2015;(3):9–17. (In Russ).]

3. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(3):743–766. doi: 10.1016/j.pcl.2015.03.010.

4. Новиков П.В. Семiotика наследственных болезней у детей (симптом-синдром-болезнь). — М.: Триада-X; 2009. — 430 с. [Novikov PV. *Semiotika nasledstvennykh boleznej u detej (simptom-sindrom-bolezni)*. Moscow: Triada-X; 2009. 430 p. (In Russ).]

5. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157–167. doi: 10.1002/mus.24497.

6. Neurology: a queen square textbook. Ed by C. Clarke, R. Howard, M. Rossor, SD. Shorvon. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. 1008 p.

7. Cure-SMA care series [Internet]. Большая часть мам с диагнозом СМА подтвердили положительный опыт беременности и родов. Available from: <http://www.f-sma.ru/ru/blog/285.html>.

8. Elsheikh BH, Zhang X, Swoboda KJ, et al. Pregnancy and delivery in women with spinal muscular atrophy. *Int J Neurosci*. 2017;127(11):953–957. doi: 10.1080/00207454.2017.1281273.

9. Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко О.С. Нейромышечные заболевания у детей: проблемы ранней диагностики и современной медицинской и социальной реабилитации (научный обзор и собственные наблюдения) // *Международный неврологический журнал*. — 2013. — №5. — С. 13–31. [Yevtushenko SK, Shaymurzin MR, Yevtushenko OS. Neuromuscular diseases in children: the problem of early diagnosis and current medical and social rehabilitation (literature review and our own observations). 2013;(5):13–31. (In Russ).]

10. Ogino S, Leonard DG, Rennert H, et al. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet.* 2002;110(4):301–307. doi: 10.1002/ajmg.10425.
11. Young ID. Introduction to risk calculation in genetic counseling. 3rd ed. Oxford University Press; 2007. 241 p.
12. Burnett BG, Muñoz E, Tandon A, et al. Regulation of SMN protein stability. *Mol Cell Biol.* 2009;29(5):1107–1115. doi: 10.1128/MCB.01262-08.
13. Cho S, Dreyfuss G. A degron created by SMN2 exon 7 skipping is a principal contributor to spinal muscular atrophy severity. *Genes Dev.* 2010;24(5):438–442. doi: 10.1101/gad.1884910.
14. Cherry JJ, Androphy EJ. Therapeutic strategies for the treatment of spinal muscular atrophy. *Future Med Chem.* 2012;4(13):1733–1750. doi: 10.4155/fmc.12.107.
15. Faravelli I, Nizzardo M, Comi GP, Corti S. Spinal muscular atrophy — recent therapeutic advances for an ancient therapeutic challenge. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(6):351–359. doi: 10.1038/nrneuro.2015.77.
16. Cure-SMA care series [Internet]. Biogen и Ionis сообщили о важном этапе в разработке препарата Nusinersen для лечения спинальной мышечной атрофии. Available from: <http://www.f-sma.ru/202.html>.
17. Cure-SMA care series [Internet]. Спинраза получила орфанный статус в России. Available from: <http://www.f-sma.ru/433.html>.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### **Митьковский Валерий Геннадьевич**

канд. мед. наук, главный врач Центральной клинической больницы восстановительного лечения ФМБА России (Клиника «Голубое»); Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Российская Федерация;

**e-mail:** info@ckbvl.net

### **Пономарёва Наталия Юрьевна**

канд. мед. наук, врач-генетик, зав. отделением персонифицированной медицины Центральной клинической больницы восстановительного лечения ФМБА России;

**адрес:** 141551, Московская обл., Солнечногорский район, пос. Голубое, **тел.:** +7 (495) 536-21-12,

**e-mail:** pomomarevanyu@ckbvl.net, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6499-0977>

### **Макарова Вера Владимировна**

канд. мед. наук, врач-невролог

Центральной клинической больницы восстановительного лечения ФМБА России;

**e-mail:** makarovavv@ckbvl.net

### **Милагина Виктория Станиславовна**

врач-невролог, зав. неврологическим отделением

Центральной клинической больницы восстановительного лечения ФМБА России;

**e-mail:** info@ckbvl.net

### **Ямпольская Елена Николаевна**

заместитель главного врача по медицинской части

Центральной клинической больницы восстановительного лечения ФМБА России;

**e-mail:** info@ckbvl.net

### **Кочетков Андрей Васильевич**

д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача по науке Центральной клинической больницы восстановительного лечения ФМБА России; Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Российская Федерация;

**e-mail:** kotchetkov@inbox.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1950-8897>