

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Е.Н.Кроткова

2021 г.

Регистрационный № 152 – 1121

## МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МЫШЦ, СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ И РОДСТВЕННЫХ СИНДРОМОВ, НАСЛЕДСТВЕННОЙ МОТОРНОЙ И СЕНСОРНОЙ НЕВРОПАТИИ, БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА (инструкция по применению)

**УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:** государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр неврологии и  
нейрохирургии», государственное учреждение «Республиканский научно-  
практический центр «Мать и дитя»

**АВТОРЫ:** д.м.н., профессор Лихачев С.А., д.м.н., доцент Рушкевич Ю.Н.,  
к.м.н. Куликова С.Л., к.б.н. Гусина Н.Б., к.м.н. Гусина А.А.,  
Мальгина Е.В., Мирзоян А.Р., к.м.н. Хмель Р.Д., Пашук С.Н.,  
Сталыбко А.С.

Минск, 2021

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод диагностики первичных поражений мышц, спинальной мышечной атрофии и родственных синдромов, наследственной моторной и сенсорной невропатии, болезней накопления гликогена, основанный на структурированном анализе клинической картины, сопутствующей соматической патологии, лабораторно-нейрофизиологических показателях, приведена последовательность выполнения различных методов медико-генетического тестирования с целью повышения эффективности и сокращения сроков диагностики заболевания.

Метод, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для врачей-неврологов, иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с нервно-мышечными заболеваниями.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Предполагаемый диагноз ННМЗ в соответствии МКБ 10 при условии согласия пациента (законных представителей) на дальнейшее обследование, направленное на уточнение диагноза.

G 71.0 Первичные поражения мышц

G12 СМА и родственные синдромы

G 60.0 Наследственная моторная и сенсорная невропатия

E 74.0 Болезни накопления гликогена

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСТ	– Аспаратаминотрансфераза.
БП	– Болезнь Помпе.
ЗЭТ	– Заместительная энзимотерапия.
КАГ	– Кислая альфа-глюкозидаза.
КПМД	– Конечностно-поясная мышечная дистрофия.
КФК	– Креатинфосфокиназа.
ЛДГ	– Лактатдегидрогеназа.
МБП	– Младенческая болезнь Помпе.
МД	– Мышечная дистрофия.
МДД	– Мышечная дистрофия Дюшенна.
МКБ	– Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем.
НМСП	– Наследственные мотосенсорные полиневропатии.
НМЗ	– Нервно-мышечные заболевания.
ННМЗ	– Наследственные нервно-мышечные заболевания.
ПМД	– Прогрессирующие мышечные дистрофии.
ЭНМГ	– Электронейромиография.
ЭМГ	– Электромиография.
DBS	– Сухие пятна крови.
СМА	– Спинальная мышечная атрофия.
КМС	– Конгенитальный миастенический синдром.
MLPA	– Мультиплексная амплификации лигированных зондов.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Противопоказания, соответственно таковым для медицинского применения медицинских изделий, необходимых для реализации метода, изложенного в настоящей инструкции.
2. Несогласие пациента или законных представителей на обследование.

## ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, РЕАКТИВОВ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И Т.Д.

1. Неврологический молоток.
2. Аппарат для ультразвуковой диагностики.
3. Электронейромиограф.
4. Спирометр.
5. Пульсоксиметр.
6. Медицинские изделия, соответствующие таковым для определения:
  - уровня КФК в периферической крови;
  - уровня КАГ.
5. Медицинское оборудование для проведения МЛРА, секвенирования нового поколения.

## ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

1. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ МЫШЦ (НАСЛЕДСТВЕННОЙ МИОПАТИИ)

1.1. Наследственные миопатии – это гетерогенная группа заболеваний, обусловленная аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типом наследования, проявляющаяся прогрессирующей мышечной слабостью вследствие первичного поражения мышц.

1.1.1. Диагноз наследственной миопатии устанавливают на основании: анамнеза (жизни, заболевания, наследственного); неврологического осмотра (характерен проксимальный и/или дистальный паттерн мышечной слабости, гипотония, сохранность глубоких рефлексов при отсутствии атрофий) с установлением клинического варианта заболевания (п. 1.2); определения КФК в крови (повышенный в 10-70 раз или в редких случаях нормальный уровень КФК в крови); электромиографии (первично-мышечный уровень поражения).

1.2. Для установления клинического варианта наследственной миопатии оценивают характер распределения мышечной слабости и сопутствующих заболеваний (Приложение А):

1.2.1. Проксимальный тип распределения мышечной слабости наблюдают при ПКМД 2А, 2В, 2D, 2Е, 2С, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2S, 2T, 2U, 2Z, COL6A2, LAMA2, POMGNT2, POPDC1, миодистрофии: Эмери-Дрейфуса, Дюшенна-Беккера, немалиновой миопатии, центронукулярной миопатии, болезни Данона, болезни Помпе, миотонической дистрофии 2 типа, лице-плече-лопаточной дистрофии, врожденных миопатиях (LAMA2, COL6A1, COL6A2, COL6A3, POMT1, POMT2).

1.2.2. Дистальный тип распределения мышечной слабости наблюдают при болезни центрального стержня, миофибриллярной миопатии, миотонической дистрофии 1 типа, дистальной миопатии позднего взрослого 1 типа (Веландера), ранней взрослой дистальной

миопатии 1 типа (Нонака), ранней взрослой дистальной миопатии 2 типа (Миоши), ранней взрослой дистальной миопатии типа 3 (Лэйнга), окулофарингодистальной миопатии, малоберцовой миопатии, дистальной небулиновой миопатии, Миоши-подобной миопатии, большеберцовой миопатии, миопатии с болезнью Педжета, гликогенозе 3 типа.

1.2.3. Асимметричный тип распределения мышечной слабости наблюдают при дистальной миопатии (атипичной миопатии Миоши, миопатии со слабостью голосовых связок (Matrin3), ПКМД 1С, 2А, 2В, 2I, 2L, лице-плече-лопаточной дистрофии, синдроме McLeod.

1.2.4. Преимущественное вовлечение лицевой мускулатуры:

1.2.4.1. Наличие птоза без офтальмопареза наблюдают при врожденных миопатиях, немалиновых миопатиях, болезни центрального стержня, десминовой миопатии, миотонических дистрофиях.

1.2.4.2. Наличие птоза с офтальмопарезом наблюдают при митохондриальной миопатии (наружной прогрессирующей офтальмоплегии, Синдроме Кернса — Сейра), окулофарингеальной и окулофарингодистальной миопатии.

1.2.4.3. Макроглосию наблюдают при амилоидной митохондриальной миопатии, миодистрофии Дюшенна-Беккера, ПКМД 2I, синдроме Беквита-Видемана, болезнь Помпе (младенческая форма).

1.2.5. Преимущественное вовлечение мышц туловища:

1.2.5.1. Плече-лопаточную локализацию мышечной слабости наблюдают при: дефиците кислой мальтазы, болезни центрального стержня, миодистрофии Эмери-Дрейфуса, лице-плече-лопаточной и плече-лопаточной дистрофии, ПКМД 2А (кальпаинопатия, фенотип Эрба-Рота), 2С-F (саркогликанопатии), 2I (FKRP), немалиновых миопатиях.

1.2.5.2. Слабость мышц шеи наблюдают при: изолированной миопатии разгибателей шеи (INEM), дефиците карнитина, лице-плече-

лопаточной дистрофии, миотонической дистрофии, врожденных миопатиях.

1.2.5.3. Слабость параспинальных мышц наблюдают при: ПКМД2А, 2В, дистрофической миотонии, McLeod, скапулоперонеальной дистрофии, дефиците мальтазы, дефиците карнитина, немалиновых миопатиях, болезни Помпе.

1.2.6. Преимущественное вовлечение мышц конечностей:

1.2.6.1. Вовлечение преимущественно верхних конечностей наблюдают при: Говерс-Лейнга дистрофии, небулиновой миопатии, окулофарингодистальной миопатии.

1.2.6.2. Вовлечение преимущественно нижних конечностей наблюдают при: миодистрофии Беккера, ПКМД 1В,1D,2А,2С,2В,2Н,2I,2L, ПКМД 2А (кальпаинопатия, фенотип Лейдена–Мебиуса) миодистрофии Эмери-Дрейфуса; миопатии Бетлема, врожденной мышечной дистрофии с гипертрофией мышц.

1.2.7. Нарушение сердечного ритма (аритмии) наблюдают при: синдроме Андерсена-Тавила, синдроме Кернса — Сэйра, мышечных дистрофиях (миотонической, конечностно-поясных 1В, 2С-F, 2G, Эмери-Дрейфуса).

1.2.8. Гипертрофическую кардиомиопатию наблюдают при: болезнь Данона (LAMP2-кардиомиопатия), мышечной дистрофии Дюшенна-Беккера, Эмери-Дрейфуса; дистальной миопатии (MYH7, FHL1), гликогенозе 2(болезнь Помпе),3,5 типов;

1.2.9. Дилатационную кардиомиопатию наблюдают при: мышечных дистрофиях - ПКМД 1В, 2С-F, 2G, миотонической, Дюшенна-Беккера, врожденной (FKRP).

1.2.10. Дыхательные нарушения наблюдают при: мышечных дистрофиях (Дюшенна-Беккера, врожденной, Эмери-Дрейфуса, ПКМД

2А, 2I, миотонической, окулофарингодистальной), миофибриллярной миопатии; митохондриальной миопатии (прогрессирующая наружная офтальмоплегия; синдром Ли); врожденной миопатии (центронуклеарной, немалиновая), метаболической миопатии (дефицит кислой мальтазы, болезнь Помпе, гликогеноз 3 типа).

1.3. Диагноз наследственной миопатии подтверждают на основании медико-генетического исследования (Приложение Б).

1.3.1. При подозрении на дистрофию Дюшенна-Беккера (МДДБ) выполняют определение уровня КФК в крови, в случае его повышения проводят поиск крупных делеций/дупликаций в гене DMD методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA). При отсутствии в гене DMD крупных патогенных перестроек выполняют поиск точечных мутаций в гене DMD предпочтительно с использованием технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS).

1.3.2. При наличии клинических признаков болезни Помпе определяют активность кислой  $\alpha$ -глюкозидазы в сухих пятнах крови с помощью ТМС. Отрицательный результат теста с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии болезни, а положительный требует дополнительной проверки. При положительном/сомнительном результате ферментного теста проводят подтверждающие тесты: флюориметрическое определение активности фермента в лимфоцитах крови с использованием акарбозы, поиск мутаций в гене GAA, определение активности фермента в фибробластах кожи, биоптате мышц. Поиск мутаций в гене GAA у пациентов европейского происхождения с БППН целесообразно начинать с детекции мутаций с.32C>T, с.2481+102\_2646+31del, с.525del, с.307T>G, с.1933 G>A, с.1655T>C. При МБП – с с.525del, с.2481+102\_2646+31del, с.2237G>A, с.2560C>T, с.1933G>A.



При выявлении 2 патогенных вариантов в гене GAA в гомозиготном состоянии у пациента со сниженной активностью кислой  $\alpha$ -глюкозидазы диагноз БП можно считать подтвержденным. При выявлении мутаций в компаундном гетерозиготном состоянии необходимо тестирование на наличие этих вариантов родителей пациента с целью определения цис- или трансположения пар гетерозиготных мутаций. Обнаружение двух вариантов у одного из родителей свидетельствует о том, что мутации находятся в цисположении и не могут быть причиной заболевания. При отсутствии мутации у одного из родителей необходимо уточнить биологическое родство. Выявление вариантов с неопределенной клинической значимостью означает необходимость дополнительного изучения активности фермента в фибробластах кожи, биоптате мышц с целью подтверждения патогенности обнаруженных вариантов.

1.3.3. При фенотипе миотонической дистрофии определяют количества CTG повторов в 3'-некодируемой области гена DMPK и CCTG повторов в интроне 1 гена CNBP (ZNF9) методом фрагментного анализа (ПЦР длинных фрагментов, классическая ПЦР, трехпраймерная ПЦР).

1.3.4. В случаях, когда предположить диагноз конкретной нозологической формы не представляется возможным, однако, фенотип пациента соответствует определенной группе ННМЗ, например, ПКМД, выполняют таргетное высокопроизводительное секвенирование с использованием генных панелей.

Пациентам с клиническими проявлениями ННМЗ, не соответствующих специфическому фенотипу определенного ННМЗ либо группы ННМЗ, планируют секвенирование экзома и/или митохондриального генома.

При невозможности идентифицировать патогенный вариант(ы), который(ые) с учетом клинических проявлений у пациента, можно

рассматривать как причину заболевания, в качестве заключительного этапа диагностического поиска рассматривают секвенирование генома. В случаях, когда в результате применения всего комплекса диагностических молекулярно-генетических исследований, диагноз ННМЗ подтвердить не удалось проводят повторное исследование фенотипа пациента. Повторный анализ данных секвенирования генома целесообразно выполнять с интервалом в один год (Приложение А).

## 2. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПАЦИЕНТОВ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ И РОДСТВЕННЫМИ СИНДРОМАМИ

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующей дегенерацией и гибелью двигательных нейронов передних рогов спинного мозга, а в ряде случаев и ядер ствола головного мозга, сопровождающаяся прогрессирующей мышечной слабостью.

2.1. Диагноз СМА устанавливают на основании анамнеза (жизни, заболевания, наследственного), неврологического осмотра (характерен проксимальный и/или дистальный паттерн мышечной слабости, гипотония, отсутствие глубоких рефлексов, амиотрофии, при прогрессировании болезни - деформации грудной клетки и позвоночника, контрактуры крупных суставов), скорости развития симптомов, характере распределения мышечной слабости, определения КФК в крови (имеет либо нормальные значения либо повышается до 2-3 раз), электромиографии (признаки переднерогового поражения (снижения амплитуды интерференционной кривой, потенциалов спонтанной активности: фасцикуляций, фибрилляций, интерференционная кривая в

виде «ритма частотола»)), данных медико-генетического тестирования, сопутствующей сердечной, ортопедической и дыхательной патологии.

2.2. Для разных типов СМА характерны особенности дебюта, клинической картины и скорости прогрессирования болезни:

2.2.1 При СМА 1 типа отмечают ранний дебют заболевания (от 0 до 6 месяцев), симптомокомплекс «вялого» ребенка, гипотония, арефлексия, фасцикуляции языка и проблемы с дыханием, прогрессирующий характер течения.

2.2.2. При СМА 2 типа регресс двигательных навыков происходит до 18-месячного возраста. Характерен симптомокомплекс «вялого» ребенка. По мере прогрессирования слабости у детей часто возникают проблемы с дыханием и глотанием, в том числе трудности с набором веса вследствие слабости бульбарной мускулатуры, слабый кашель и ночная гиповентиляция.

2.2.3. СМА 3 типа проявляется у пациентов в возрасте старше 18 месяцев. Наиболее часто признаки болезни появляются в проксимальных группах мышц нижних конечностей и тазового пояса. Затруднения при ходьбе, беге, подъеме или спуске, приседании.

2.2.4. При СМА 4 типа дебют заболевания от 10 до 30 лет. Характерна стертость клинических признаков в виде незначительного ограничения функции передвижения, затруднений при беге, приседаниях, прыжках, умеренной гипотрофии мышц бедер и тазового пояса.

2.3. Диагноз спинальной мышечной атрофии подтверждают на основании медико-генетического исследования (Приложение В).

2.3.1. При выявлении типичных клинических и лабораторно-инструментальных проявлений СМА проводят молекулярно-генетическое исследование методами МЛРА, количественной флуоресцентной полимеразной цепной реакции (КФ-ПЦР) или ПЦР в реальном времени

для выявления делеции гена SMN1. Для выявления точечных мутаций используется секвенирование нового поколения (NGS).

2.3.2. При отсутствии двух копий SMN1 ставится диагноз СМА. Если присутствует одна копия и клинический фенотип соответствует СМА следует секвенировать оставшийся ген SMN1, проанализировав его на наличие редких мутаций. Если присутствуют две копии SMN1, СМА крайне маловероятна, однако в случае если имеется ярко выраженный типичный фенотип, характерный для этого заболевания, или степень кровного родства говорит о большой вероятности наличия СМА, ген SMN1 секвенируют. Если по результатам секвенирования было выявлено, что в гене SMN1 отклонения отсутствуют, но имеется фенотип, характерный для СМА, а данные ЭМГ свидетельствуют о нейрогенном характере симптомов, рассматривают возможность наличия у пациента другой формы СМА, не связанной с мутациями в гене SMN1. Копии SMN2 не играют важную роль в диагностике СМА, однако этот показатель является важным фактором, влияющим на степень тяжести фенотипа СМА (Приложение В).

### 3. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ НЕВРОПАТИЯМИ

3.1. Наследственные невропатии – это группа генетически детерминированных заболеваний периферических нервов, отличающихся значительной гетерогенностью и фенотипическим полиморфизмом и характеризующихся симптомами и признаками прогрессирующей полинейропатии, проявляющимися периферическими тетрапарезами с преимущественным поражением мышц дистальных отделов конечностей.

3.1.1. Наследственные невропатии делятся на две группы: в одной – невропатии, которые являются основным заболеванием (болезнь Шарко-Мари-Тус, наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления, наследственные сенсорные и вегетативные нейропатии, наследственные сенсорные нейропатии, дистальные наследственные моторные нейропатии, невралгическая амиотрофия), в другой – невропатии как одно из проявлений основного заболевания (семейная амилоидная полинейропатия, порфирия, заболевания, связанные с дефектом ДНК (атаксия-телеангиэктазия), нейропатии, связанные с митохондриальными заболеваниями, наследственными атаксиями).

3.2. Диагноз наследственная невропатия устанавливают на основании анамнеза (жизни, заболевания, наследственного), неврологического осмотра (проявляются двигательными (дистальные парезы, амиотрофии) и чувствительными (по типу «перчаток и носков») нарушениями по полиневритическому типу, деформациями стоп (по типу «стопа Фридрейха», полая или плоской стопы), реке кистей (по типу «когтистой» или «обезьяньей лапы»)), скорости развития симптомов, характере распределения мышечной слабости, определения КФК в крови (в 10 или более раз превышает норму), электромиографии (разделяют на демиелинизирующие и аксональные формы: при скорости распространения возбуждения (СРВ) по срединному нерву менее 38 м/с - демиелинизирующая невропатия; иначе при СРВ более 38 м/с – аксональная), данных медико-генетического тестирования, сопутствующей сердечной, ортопедической и дыхательной патологии.

3.2.1. НСМН 1 типа вызвана мутациями в генах: PMP22, MPZ, GJB1, EGR2, LITAF. Симптомы появляются в первом десятилетии жизни, реже в начале второго. Проявляется спазмы мышц голени, слабость и

деформация стоп, изменение походки, затруднения при беге или подъеме по лестнице. Позднее присоединяется слабость в кистях.

3.2.2. НМСН II типа вызвана мутациями в генах: MFN2, RAB7. Для НМСН II типа характерен поздний возраст начала болезни чем при НМСН I, меньшая степень угнетения сухожильных рефлексов, вегетативные и трофические нарушения, нейропатическая боль.

3.2.3. НМСН III типа (демиелинизирующей полинейропатией Дежерина — Сотта) вызваны мутациями в генах: PMP22, P0, EGR2. Клинические проявления с рождения до 6-ти-месяцев. Характерно выраженное поражение дистальных отделов рук и ног, расстройства чувствительности, сколиозы, возникновение контрактур, дыхательные расстройства, нарушения глотания, поражения глазодвигательных нервов (страбизм и офтальмоплегия).

3.2.4. НМСН IV. Распространенным вариантом аутосомно-рецессивных НМСН является тип IVA, вызванный мутациями в гене GDAP1. Дебют заболевания в раннем детском возрасте (1–5 лет), раннее выпадение сухожильных рефлексов, выраженные расстройства глубокой чувствительности, вовлечение в процесс проксимальных мышц ног.

3.2.5. НМСН V типа представлена формой, сочетающей симптомы полинейропатии и пирамидную симптоматику. Вызвана мутацией в гене NGFB. Начинается на 2-3 десятилетия жизни со слабости в дистальных отделах рук и ног. Характерно развитие выраженной атрофии тенара, деформации стоп. Нарушения чувствительности отсутствуют.

3.2.6. НМСН VI типа включает формы полинейропатии, сочетающиеся с атрофией зрительных нервов и нейросенсорной тугоухостью. Характерен аутосомно-рецессивный тип наследования, обусловленный мутациями в гене MFN2. Дебютирует полиневропатией, возникающей в детском или взрослом возрасте, к которой позже

присоединяются атрофии зрительных нервов и нейросенсорная тугоухость.

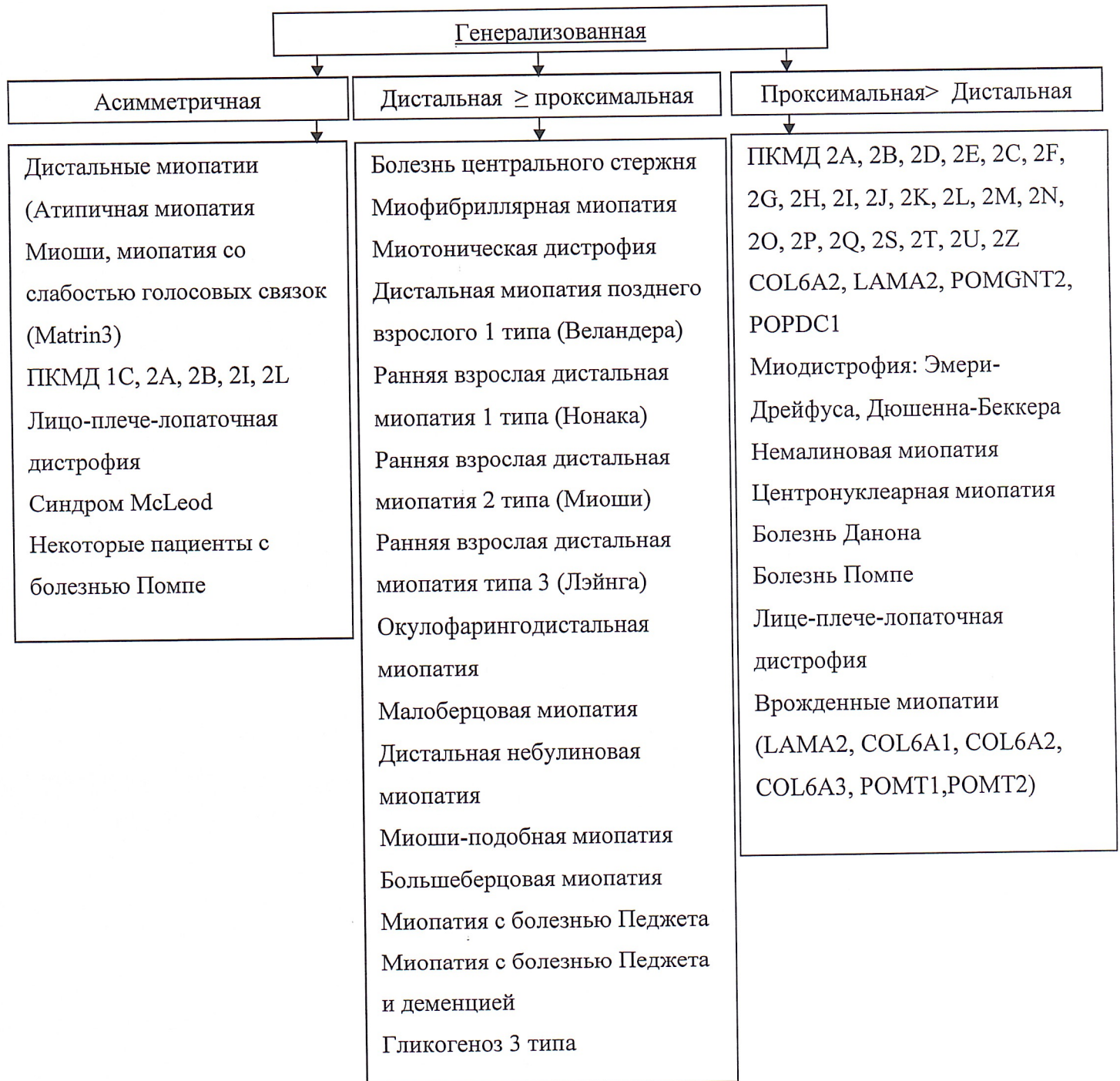
3.2.7. В настоящее время описано два генетических варианта НМСН VII типа. НМСН VIIA обусловлена гетерозиготной мутацией в гене SLC5A7, НМNVIIВ — мутацией в гене DCTN1. Оба варианта наследуются аутосомно-доминантно. Клинически они проявляются медленно прогрессирующей моторной полинейропатией, возникающей в возрасте 20–30 лет, с последующим параличом голосовых складок.

3.3. Диагноз наследственной невропатии подтверждают на основании медико-генетического исследования, целью которого является выявление мутаций в генах, ассоциированных с развитием этой патологии (Приложение Г).

### **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

Осложнения отсутствуют.

Дифференциальная диагностика наследственных заболеваний мышц  
по распределению мышечной слабости





**Преимущественно локальное распределение мышечной слабости**

**Лицо**

**Туловище**

**Конечности**

**Птоз**

**Плече-лопаточная**

**Верхние**

**Птоз без офтальмопареза**

Дефицит кислой мальтазы  
 Болезнь центрального стержня  
 Миодистрофия Эмери-Дрейфуса  
 Лице-плече-лопаточная и плече-лопаточная дистрофии  
 ПКМД 2А (кальпаинопатия), 2С-F (саркогликанопатия), 2I (FKRP)  
 Немалиновые миопатии

Говерс-Лейнг дистрофия  
 Небулиновая миопатия  
 Окулофарингодистальная

Врожденные миопатии  
 Немалиновая миопатия  
 Болезнь центрального стержня  
 Десминовая миопатия  
 Миотоническая дистрофия

**Нижние**

**Слабость четырехглавой мышцы**

Миодистрофия Беккера  
 ПКМД 1В,2В,2Н,2L  
 Миодистрофия Эмери-Дрейфуса

**Птоз с офтальмопарезом**

**Мышцы шеи**

Изолированная миопатия разгибателей шеи (INEM)  
 Дефицит карнитина  
 Миотоническая дистрофия  
 Врожденная миопатия

Митохондриальная миопатия (наружная прогрессирующая офтальмоплегия, Синдром Кернса — Сейра)  
 Окулофарингеальная и окулофарингодистальная миопатия

**Слабость мышц бедер**

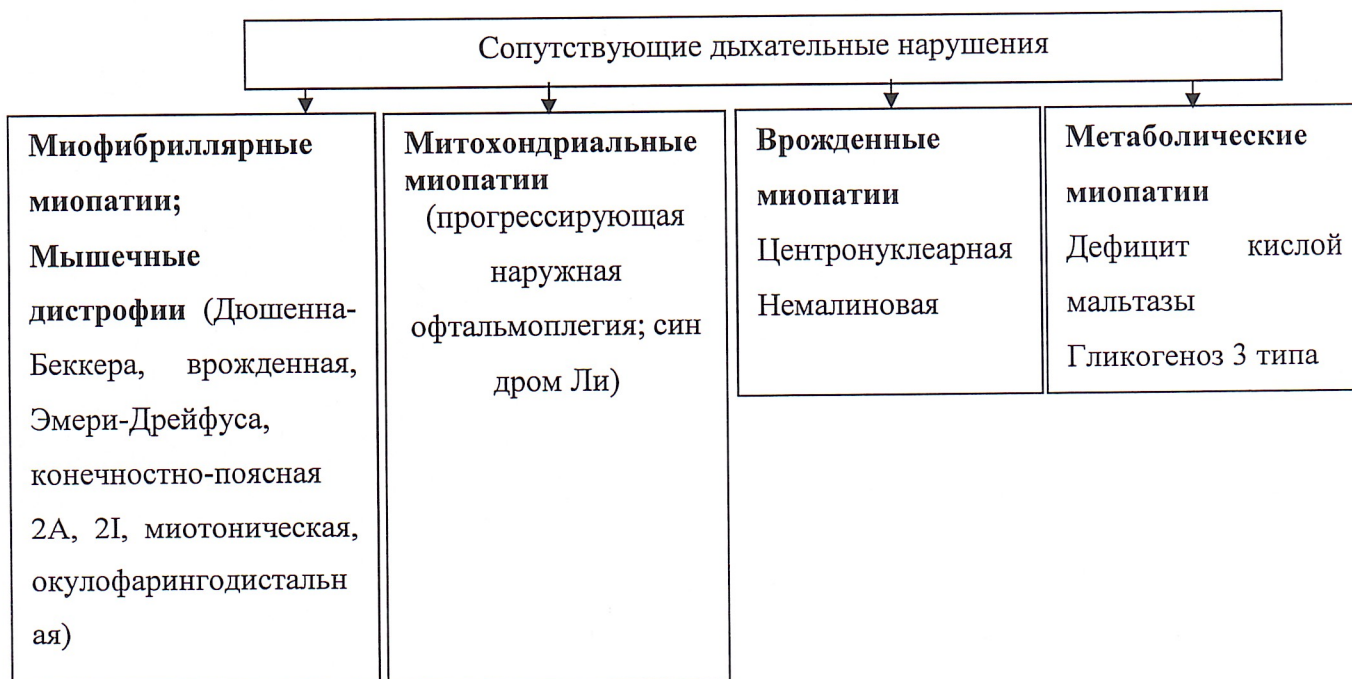
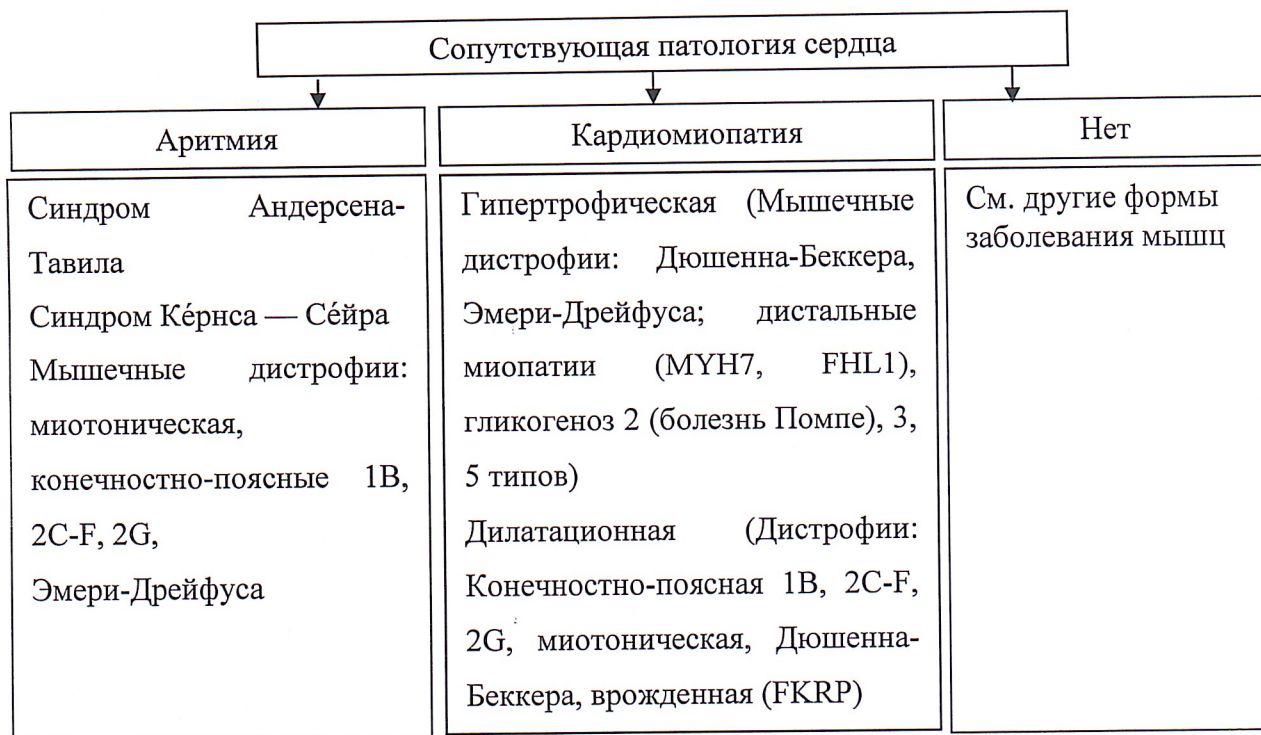
Миопатия Бетлема  
 Врожденная мышечная дистрофия с гипертрофией мышц  
 Миодистрофия Беккера  
 Лицеплечелопаточная миодистрофия  
 ПКМД 1D, 2A,2B,2C,2I,2L

**Макроглоссия**

**Слабость параспинальных мышц**

ПКМД 2А, 2В  
 Дистрофическая миотония  
 McLeod  
 Скапулоперонеальная  
 Дефицит мальтазы  
 Дефицит карнитина  
 Немалиновая миопатия  
 Болезнь Помпе

Амилоидная митохондриальная миопатия  
 Миодистрофия Дюшенна-Беккера  
 ПКМД 2I  
 Синдром Беквита-Видемана  
 Болезнь Помпе



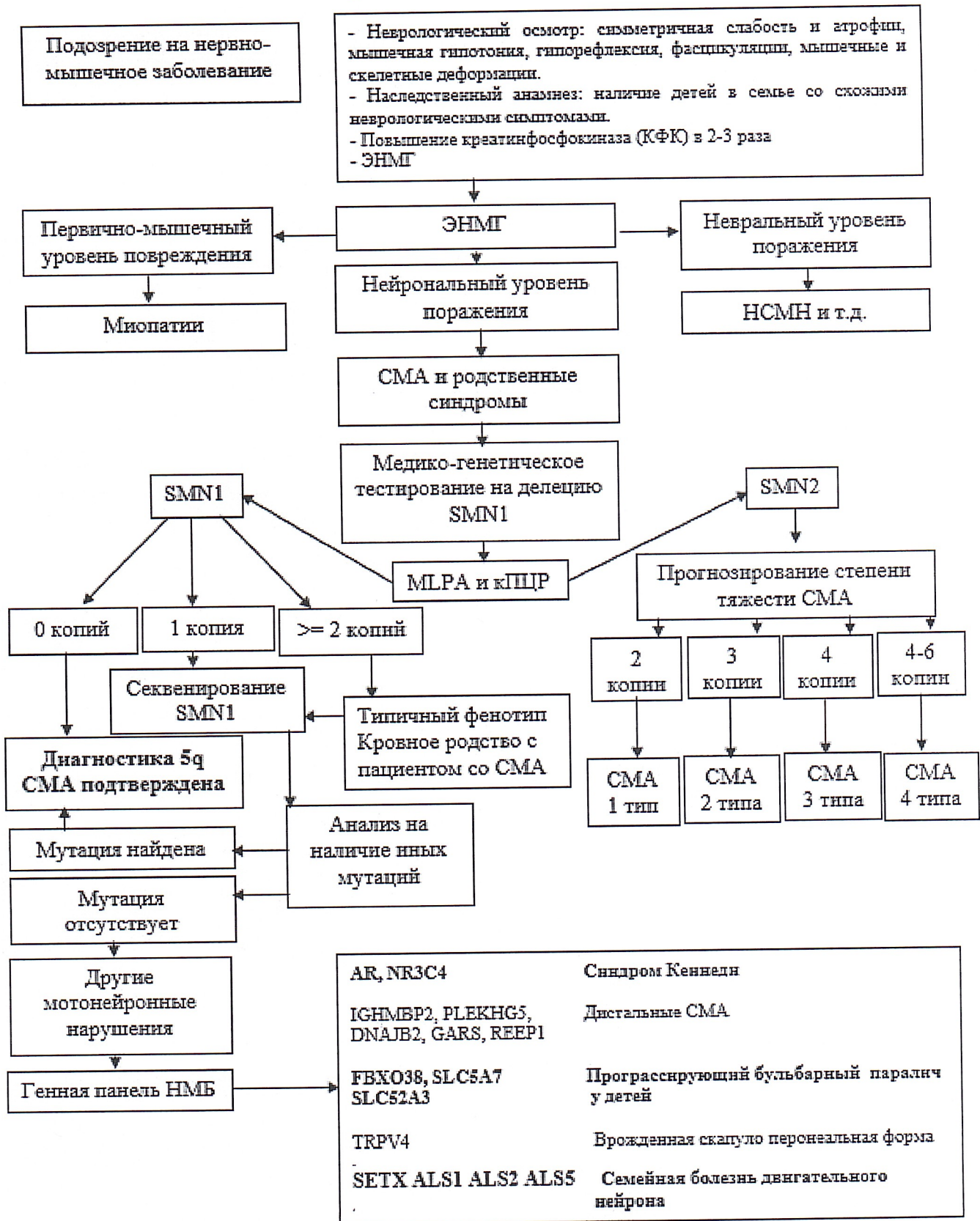
Перечень медико-генетических методов, отобранных для диагностики пациентов с нервно-мышечными заболеваниями

Таблица 1. Перечень медико-генетических методов, отобранных для диагностики пациентов с нервно-мышечными заболеваниями.

Метод	Заболевание	Характеристика метода
Тесты «первой очереди»		
MLPA	СМА, МДЦБ	Используется для детекции крупных перестроек в генах DMD и SMN1
ТМС	БП	Используется для определения активности кислой альфа-гликозидазы в сухих пятнах крови
Фрагментный анализ ДНК	Заболевания, обусловленные делециями/инсерциями, болезни экспансии и др.	Используется для детекции делеций/инсерций, экспансии повторов, косвенной ДНК-диагностики
Тесты «второй очереди»		
Флюориметрическое определение активности кислой $\alpha$ -гликозидазы с применением ингибитора нейтральной $\alpha$ -гликозидазы (акарбозы)	БП	Используется для определения активности кислой $\alpha$ -гликозидазы в сухих пятнах крови, лимфоцитах крови, культуре фибробластов из биопсии кожи, мышечном биоптате
Высокопроизводительное секвенирование	Все ННМЗ	Используется для поиска редких мутаций при ННМЗ
Секвенирование по Сэнгеру	Все ННМЗ	Используется для подтверждения данных, полученных при высокопроизводительном секвенировании, а также для молекулярно-генетической верификации диагноза, установленного биохимическими методами

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Алгоритм диагностики пациентов со спинальной мышечной атрофией и родственными синдромами



Алгоритм диагностики наследственными невропатиями

