

ISSN 2079-701X (Print)  
ISSN 2658-5790 (Online)



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 22

MEDICAL COUNCIL MEDITSINSKIY SOVET

M-RU-00020313 февраль 2025



# НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

NEUROLOGY / RHEUMATOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

электронная версия статьи

**Поздняя диагностика  
спинальной мышечной атрофии,  
первичные симптомы заболевания по данным  
реестра пациентов фонда «Семьи СМА»**

# Поздняя диагностика спинальной мышечной атрофии, первичные симптомы заболевания по данным реестра пациентов фонда «Семьи СМА»

С.Б. Артемьева<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>, artemievasb@gmail.com

Ю.О. Папина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855>

О.Ю. Германенко<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8977-5766>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

<sup>2</sup> Благотворительный фонд «Семьи СМА»; 115408, Россия, Москва, ул. Борисовские Пруды, д. 48, корп. 2

## Резюме

**Введение.** Спинальная мышечная атрофия 5q – часто встречающееся заболевание детского возраста в практике врача-педиатра и детского невролога. Несмотря на введение неонатального скрининга в РФ с 2023 г., имеется когорта пациентов, которые не вошли в неонатальный скрининг, поэтому актуальность знаний клинических симптомов СМА сохраняется.

**Цель.** Изучить причины поздней диагностики спинальной мышечной атрофии в Российской Федерации.

**Материалы и методы.** Нами проведен анализ данных реестра 1452 пациентов фонда «Семьи СМА»: время задержки постановки диагноза с момента появления первых клинических симптомов, определены первые клинические симптомы и проанализированы ошибочные первичные диагнозы, которые увеличили время постановки правильного диагноза. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа пациентов (1170), которые родились до 2019 г., и 2-я группа пациентов (274), родившихся с 2019 до 2023 г. Проведен анализ медицинской документации 330 пациентов со СМА, наблюдающихся в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, с целью анализа клинических симптомов СМА, которые были недооценены врачами первичного звена и привели к задержке постановки правильного диагноза.

**Результаты.** В 1-й группе пациентов зарегистрировано 146 пациентов со СМА 1-го типа, 531 – со СМА 2-го типа, 493 – со СМА 3-го типа, 8 – со СМА 4-го типа. Время задержки в постановке диагноза составило 4 мес.; 2 года 4 мес.; 5 лет 2 мес.; 11 лет соответственно. Во 2-й группе пациентов зарегистрировано 176 пациентов со СМА 1-го типа, 81 – со СМА 2-го типа, 17 – со СМА 3-го типа. Задержка в постановке диагноза «СМА1» составила 2 мес., СМА2 – 6 мес., СМА3 – 6 мес. С 2019 г. отмечается значительное снижение времени задержки в постановке диагноза, особенно для СМА 2-х и 3-х типов до 6 мес. Определены первичные и наиболее значимые клинические симптомы для пациентов с различными типами СМА.

**Выводы.** Недооценка клинических симптомов спинальной мышечной атрофии приводит к поздней молекулярно-генетической диагностике заболевания. Выявленные начальные клинические признаки, характерные для спинальной мышечной атрофии разных типов, позволяют врачам первичного звена вовремя заподозрить заболевание и направить пациентов на подтверждающую молекулярно-генетическую диагностику.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, мышечная гипотония, задержка моторного развития, поздняя диагностика, нервно-мышечные заболевания

**Для цитирования:** Артемьева СБ, Папина ЮО, Германенко ОЮ. Поздняя диагностика спинальной мышечной атрофии, первичные симптомы заболевания по данным реестра пациентов фонда «Семьи СМА». *Медицинский совет.* 2024;18(22):80–86. <https://doi.org/10.21518/ms2024-531>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Late diagnosis of spinal muscular atrophy, primary symptoms of the disease according to the patient registry of the SMA Families Foundation

Svetlana B. Artemyeva<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>, artemievasb@gmail.com

Yulia O. Papina<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855>

Olga Yu. Germanenko<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8977-5766>

<sup>1</sup> Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

<sup>2</sup> Charitable Foundation “SMA Families”; 48, Bldg. 2, Borisovskie Prudy St., Moscow, 115408, Russia

## Abstract

**Introduction.** Spinal muscular atrophy 5q is a common childhood disease in the practice of a pediatrician and pediatric neurologist. Despite the introduction of neonatal screening in the Russian Federation since 2023, there is a cohort of patients who were not included in neonatal screening and the relevance of knowledge of the clinical symptoms of SMA remains.

**Aim.** To study the reasons for delayed diagnosis of spinal muscular atrophy in the Russian Federation.

**Materials and methods.** We analyzed the data of the registry of 1452 patients with SMA: the time of delay in diagnosis from the onset of the first clinical symptoms, identified the first clinical symptoms and analyzed erroneous primary diagnoses that increased the time of correct diagnosis. Patients were divided into two groups: group 1 of patients (1170) born before 2019, the second group of patients (274) born from 2019 to 2023. An analysis of the medical records of 330 patients with SMA observed at the Veltishev Scientific Research Institute was conducted in order to analyze the clinical symptoms of SMA that were underestimated by primary care physicians and led to a delay in correct diagnosis.

**Results.** In the 1<sup>st</sup> group of patients, 146 patients with SMA type 1, 531 SMA type 2, 493 – SMA type 3, 8 – SMA type 4 were registered. The delay in diagnosis was 4 months, 2 years 4 months, 5 years 2 months, 11 years, respectively. In the 2<sup>nd</sup> group of patients, 176 patients with SMA type 1, 81 – SMA type 2, 17 – SMA type 3 were registered. The delay in diagnosis was SMA1 – 2 months, SMA2 – 6 months, SMA3 – 6 months. Since 2019, there has been a significant decrease in the delay in diagnosis, especially for SMA types 2 and 3 up to 6 months. The primary and most significant clinical symptoms for patients with different types of SMA are determined.

**Conclusions.** Underestimating of clinical symptoms of spinal muscular atrophy leads to late molecular genetic diagnosis of the disease. The identified initial clinical signs of spinal muscular atrophy of different types will allow primary care physicians to suspect the disease in time and refer patients for confirmatory molecular genetic diagnostics.

**Keywords:** spinal muscular atrophy, muscular hypotonia, motor development delay, late diagnosis, neuromuscular diseases

**For citation:** Artemyeva SB, Papina YuO, Germanenko OYu. Late diagnosis of spinal muscular atrophy, primary symptoms of the disease according to the patient registry of the SMA Families Foundation. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(22):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-531>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Спинальная мышечная атрофия 5q – нервно-мышечное заболевание, вызвано мутациями в гене *SMN1*, что приводит к отсутствию выработки белка выживаемости мотонейронов (белок SMN), дегенерации мотонейронов спинного мозга, развитию атрофии мышц и мышечной слабости [1, 2].

Распространенность заболевания составляет 1 на 7 804 новорожденных. Частота носительства в российской популяции – 1:36 [3–7]. Ген *SMN1* имеет инвертированную дупликацию – ген *SMN2*, который может иметь несколько копий гена *SMN2*. Гомозиготные делеции 7–8 экзонов гена *SMN1* в 95% случаев приводят к развитию клинической картины спинальной мышечной атрофии, 5% составляют компаунд-гетерозиготные делеции и точковые мутации. С гена *SMN2* продуцируется 90% нефункционального белка SMN и только 10% стабильного белка, т.к. большинство транскриптов не содержат 7-й экзон. У человека может быть от 1 до 5 копий гена *SMN2* [5, 8, 9]. Количество копий гена *SMN2* является одним из основных модифицирующих факторов тяжести спинальной мышечной атрофии [9–11]. Показано, что пациенты с тяжелой формой СМА типа 1 имеют от 1 до 2 копий гена *SMN2*, у большинства пациентов со СМА типа 2 ген *SMN2* представлен 2–3 копиями, а большая часть больных СМА типа 3 имеет от 3–4 до 5–6 копий гена *SMN2* [10, 12–17].

Клиническая классификация СМА подразделена на несколько типов в зависимости от возраста дебюта заболевания и возможности достижения двигательных навыков.

У около 50% пациентов со СМА развивается тип 1 (болезнь Верднига – Гоффмана) с дебютом симптомов с рождения до 6 мес. Эти дети не достигают способности сидеть самостоятельно и у них рано развиваются симптомы дыхательной недостаточности и дисфагии.

При СМА 2-го типа симптомы появляются после 6 мес., пациенты могут сидеть самостоятельно, часть из них иногда достигают способности стоять, но они никогда не могут ходить самостоятельно.

При СМА 3-го типа первые симптомы возникают после 1,5 лет, пациенты могут ходить самостоятельно, но без патогенетического лечения болезнь прогрессирует и многие из них теряют способность самостоятельной ходьбы [12, 18, 19].

Особенности клинической картины у взрослых пациентов и маски, за которыми скрывается спинальная мышечная атрофия 4-го типа, хорошо описана авторами из Научного центра неврологии [19].

Спинальная мышечная атрофия относится к болезням моторного нейрона и характеризуется типичными клиническими симптомами: мышечная гипотония, гипили арефлексия, симметричная проксимальная мышечная слабость, более выраженная в нижних конечностях. Заболевание носит прогрессирующий характер с развитием ортопедических и респираторных нарушений. Вариабельность клинической картины состоит в различиях по времени начала первых признаков, по степени тяжести выраженности симптомов и по скорости прогрессирования заболевания. Вероятно, эти обстоятельства, а также отсутствие клинической настороженности приводят к недооценке ранних симптомов и задержке в постановке диагноза [20–24].

За последние годы появилось несколько терапевтических опций для лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией. Все три одобренных метода лечения направлены на увеличение белка выживаемости двигательных нейронов. Первые два препарата влияют на сплайсинг гена *SMN2* на уровне мРНК [14, 15]. Препарат генозаместительной терапии связан с заменой гена *SMN1* и также приводит к увеличению белка SMN [16, 17].

Первый препарат – антисмысловый олигонуклеотид нусинерсен был зарегистрирован FDA в декабре 2016 г. Второй препарат – модификатор сплайсинга предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты (пре-мРНК) гена выживаемости двигательных нейронов 2 (*SMN2*) рисдиплам – в мае 2019 г. Третий препарат – онасемноген абепарвовек одобрен FDA в мае 2019 г. для генозаместительной терапии СМА у детей младше 2 лет [15, 16].

В Российской Федерации лекарственные препараты для лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией стали доступны с 2019 г.; также имеется собственный опыт наблюдения за пациентами, получающими патогенетическое лечение [24–27].

С января 2023 г. в России стартовала программа расширенного неонатального скрининга, которая включает диагностику на спинальную мышечную атрофию. Первые результаты пилотных проектов и программы расширенного неонатального скрининга позволили рассчитать среднюю по России частоту встречаемости спинальной мышечной атрофии – 1 на 7700 – 1 на 7900 новорожденных [3–7]. Программы неонатального скрининга доказали свою высокую эффективность для скрининга новорожденных на СМА [3–5, 28, 29]. Введение неонатального скрининга на СМА позволяет рано поставить диагноз, часто на доклинической стадии, но остается небольшой процент ложноотрицательных результатов, и клинические симптомы могут появиться позднее. В некоторых случаях родители отказываются от неонатального скрининга, также есть большое количество детского населения, которое не охвачено программой неонатального скрининга, в связи с чем клиническая настороженность врачей первичного звена остается критически важной.

**Цель** исследования – изучить причины задержки постановки диагноза «спинальная мышечная атрофия» в зависимости от типа СМА. Выделить первичные клинические симптомы, которые бы позволили врачу подумать о диагнозе «СМА» при первых жалобах пациентов и их родителей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ данных реестра пациентов фонда «Семьи СМА». Реестр СМА – это единая база данных пациентов со спинальной мышечной атрофией по всей России. Фонд «Семьи СМА» ведет

реестр с 2015 г. В реестр пациенты и законные представители пациентов отправляют регистрационную форму с ответами на вопросы анкеты. В реестр вносят данные людей с заболеванием СМА 5q, с подтвержденной делецией в гене *SMN1*. Мы проанализировали данные 1 452 пациентов реестра фонда «Семьи СМА», которые отправили свои анкеты с информированным согласием на обработку данных и участия в реестре до начала 2023 г. (до введения неонатального скрининга).

Пациенты рассматривались в 2 группах: 1-я группа – с датой рождения до 2019 г. (до появления доступного патогенетического лечения в РФ), 2-я группа пациентов, рожденных с 2019 г. до 2023 г. Проанализировано время появления первых симптомов СМА и возраст к моменту постановки диагноза в зависимости от типа СМА (по данным анкет). Определен временной интервал от появления первых симптомов СМА до установления молекулярно-генетического диагноза. Определены первые клинические симптомы и проанализированы ошибочные первичные диагнозы, которые увеличили время постановки правильного диагноза.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

К началу 2023 г. в базе данных зарегистрировалось 1 452 пациента: 322 пациента со СМА 1-го типа, 612 пациентов со СМА 2-го типа, 510 пациентов со СМА 3-го типа, 8 пациентов со СМА 4-го типа; 1 170 пациентов были отнесены к первой группе пациентов, которые родились до 2019 г. Вторая группа пациентов, рожденных с 2019 г. до 2022 г. включительно, составила 274 пациента. Проанализировано время появления первых симптомов СМА и возраст к моменту постановки диагноза в зависимости от типа СМА (по данным анкет).

Возраст появления первых симптомов СМА и возраст пациентов к моменту молекулярно-генетического анализа представлены в *таблице*.

Первые клинические симптомы у пациентов со СМА 1-го типа появились в 2–3 мес., у пациентов со СМА 2-го типа – в 9–10 мес. У пациентов со СМА 3-го типа отмечается разброс во времени регистрации первых симптомов: до 2019 г. – в 3 года 3 мес., после 2019 г. – 1 год 6 мес. Такую значительную разницу в среднем возрасте появления симптомов в данной группе можно объяснить, что в группу пациентов с датой рождения с 2019 г. еще не вошли

● **Таблица.** Возраст появления клинических симптомов СМА и время задержки постановки ДНК-анализа

● **Table.** Age at clinical onset of SMA and a diagnostic delay in DNA analysis

Типы СМА	Данные 1170 пациентов, родившихся до 2019 г.			Данные 274 пациентов, родившихся в 2019–2023 гг.		
	Возраст появления симптомов (мес.)	Возраст постановки диагноза (мес.)	Среднее время без поставленного диагноза	Возраст появления симптомов (мес.)	Возраст постановки диагноза (мес.)	Среднее время без поставленного диагноза (мес.)
СМА1	3 (0–6)	7 (0–49)	4	2 (0–5)	4 (0–18)	2
СМА2	10 (6–24)	38 (5–510)	28	9 (4–16)	15 (8–24)	6
СМА3	39 (18–60)	103 (17–476)	64	18 (12–27)	24 (14–41)	6
СМА4	231(96–500)	362 (232–449)	132			

пациенты со СМА 3, которые будут дебютировать в более позднем возрасте. Первые симптомы у пациентов со СМА 1-го и 2-го типов в 2 группах существенно не отличались. Время до постановки ДНК-анализа у пациентов со СМА 1-го типа сократилось в 2 раза, со СМА 2-го типа – почти в 4,5 раза. Первые симптомы у пациентов со СМА 3-го типа стали замечать значительно раньше, средний возраст 18 мес., значительно сократилось время постановки молекулярно-генетического анализа. У пациентов со СМА 4 регистрация первых симптомов – в 19 лет, длительность периода до постановки ДНК-анализа составила 11 лет до 2019 г. Во 2-й группе пациентов со СМА 4-го типа нет.

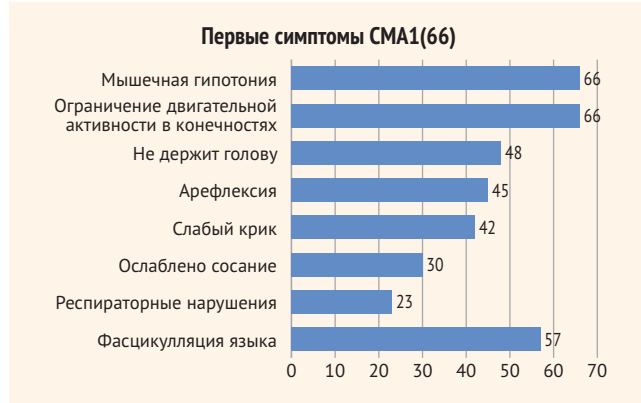
Также мы проанализировали медицинские документы и выписки 330 детей со СМА, которые наблюдались в ДПНО-2 НИКИ им. Вельтищева. Были выявлены первые симптомы, характерные для всех типов СМА, а также первичные диагнозы, с которыми дети наблюдались (рис. 1–3).

Наиболее частые симптомы СМА 1-го типа выражены в мышечной гипотонии (100%), ограничении двигательной активности (100%), фасцикуляции языка (86%), у трети пациентов наблюдались респираторные нарушения среди первых симптомов.

Одним из первых симптомов СМА 2-го типа – мышечная гипотония в ногах (100%), слабая опора на ноги (87%),

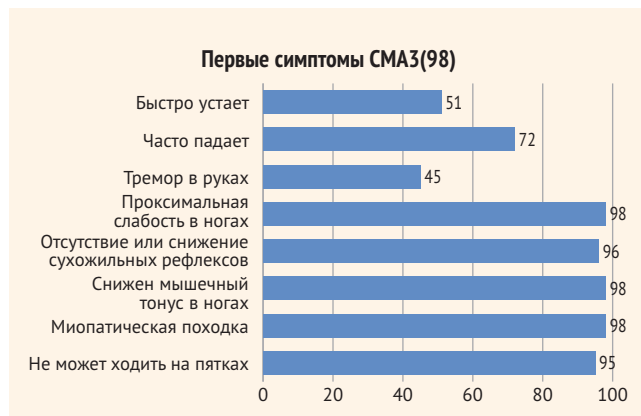
● **Рисунок 1.** Частота встречаемости клинических симптомов СМА 1-го типа

● **Figure 1.** Frequency of clinical symptoms of SMA type 1



● **Рисунок 3.** Частота встречаемости клинических симптомов СМА 3-го типа

● **Figure 3.** Frequency of clinical symptoms of SMA type 3



мышечная гипотония (100%), гипо- и арефлексия (100%), отсутствие приобретения новых двигательных навыков (87%), тремор в руках (82%).

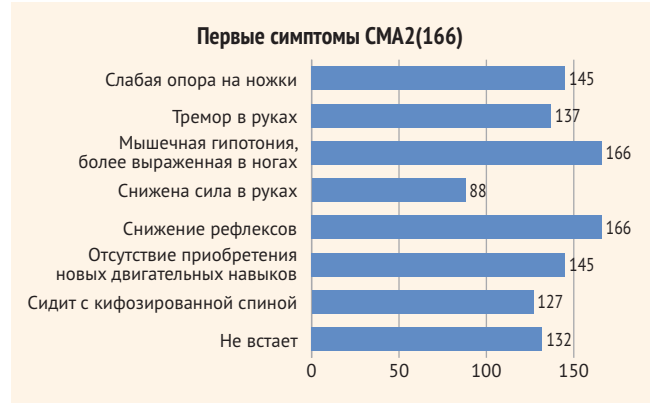
Первые жалобы пациентов со СМА 3-го типа: нарушение походки (100%), частые падения (73,5%), утомляемость (52%). При осмотре можно выявить миопатическую походку (100%), невозможность ходьбы на пятках (96,9%), снижение мышечного тонуса (96,9%), снижение или отсутствие сухожильных рефлексов (97,9%) и снижение мышечной силы (100%). Миопатическая походка у пациентов со СМА имеет свои особенности и отличается от миопатической походки пациентов с миодистрофией Дюшенна: отмечается раскачивание верхней части туловища во фронтальной плоскости за счет вовлечения мышц туловища при выносе бедра при шаге, отсутствие переката стопы и постановка на всю стопу. В некоторых случаях пациенты со СМА 3-го типа могут ходить на передних отделах стоп, компенсируя слабость бедра и ягодичных мышц.

Были проанализированы данные анамнеза заболевания и первичные диагнозы, с которыми наблюдались пациенты у врачей первичного звена (рис. 4).

Только 1/3 пациентам (30%) первично был заподозрен диагноз спинальной мышечной атрофии. Пациенты

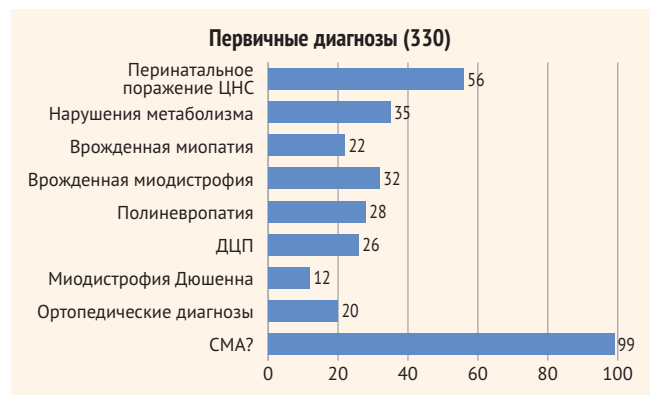
● **Рисунок 2.** Частота встречаемости клинических симптомов СМА 2-го типа

● **Figure 2.** Frequency of clinical symptoms of SMA type 2



● **Рисунок 4.** Первичные диагнозы, с которыми наблюдались дети со СМА

● **Figure 4.** Initial diagnoses, which were used to follow up children with SMA



часто наблюдались в поликлинике с перинатальным поражением ЦНС с нарушениями мышечного тонуса (16,9%), с ортопедическими диагнозами (6%), с детским церебральным параличом (7,9%), болезнями нарушения метаболизма (10,6%), а также с другими формами нервно-мышечных заболеваний (28%) (миодистрофии, полиневропатии, врожденные миопатии).

Клинические симптомы и первые жалобы у пациентов со СМА 4-го типа мы не анализировали. По данным реестра фонда «Семьи СМА», можно отметить значимую задержку молекулярно-генетического диагноза, с момента появления первых жалоб она составила 11 лет.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Спинальная мышечная атрофия – прогрессирующее заболевание, значительно ограничивающее двигательные возможности пациентов и влияющее на продолжительность жизни [1, 2, 30]. Новые методы лечения, направленные на увеличение продукции белка выживаемости мотонейронов, способствуют изменению траектории течения заболевания, улучшают прогноз заболевания [14–17]. Большинство данных свидетельствуют о том, что чем раньше начата терапия, тем выше эффективность лечения [31–33]. Ранняя диагностика имеет решающее значение для начала терапии и улучшения прогноза для пациентов [3–5, 26–29].

Систематические обзоры свидетельствуют о поздней постановке диагноза спинальной мышечной атрофии в разных центрах, значительная задержка диагноза у пациентов со СМА 2 и СМА 3 [23, 24, 31–33].

Результаты нашего исследования также показывают, что существует значительная задержка от появления первых признаков до окончательного диагноза, особенно для пациентов со СМА 2-го и 3-го типов, а также 4-го типа. Причиной задержки в диагностике является незнание первичных клинических симптомов, характерных для различных типов СМА. Часто клинические симптомы трактуются в пользу других заболеваний, сопровождающихся нарушением двигательного развития пациента. В то же время анализ показал, что временная задержка постановки диагноза «СМА» значительно уменьшилась за последнее время, начиная с 2019 г. Время постановки диагноза после появления первых симптомов сократилось для СМА 1-го типа на 2 мес., для СМА 2-го типа – с 28 мес. до 6 мес. В группах пациентов со СМА 3-го типа – с 5 лет до 6 мес. Такая разница во временном интервале по установке молекулярно-генетического диагноза объясняется доступностью ДНК-диагностики в последние годы, ранее многие пациенты были без подтвержденного генетического анализа. Уменьшение временных интервалов в постановке диагноза для пациентов со СМА 1-го типа и СМА 2-го типа можно объяснить лучшей осведомленностью врачей в связи с появлением патогенетического лечения, а также с улучшением доступности молекулярно-генетических анализов.

Причина поздней клинической диагностики спинальной мышечной атрофии 1-го типа часто связана

с тяжестью состояния ребенка, сочетанием мышечной гипотонии с дыхательными нарушениями, что может быть проявлением различных неврологических состояний младенца. В процессе наблюдения за ребенком педиатры могут обратить внимание на специфические симптомы, характерные для СМА 1-го типа: фасцикуляции языка, ульнарные установки кистей, наличие парадоксального дыхания (во время вдоха грудная клетка уменьшается в размере, а объем живота увеличивается), слабый крик, вялое сосание, утомляемость. Полезна оценка соотношения окружности головы и окружности груди, у пациентов со СМА 1-го типа, в связи со слабостью вдоха, окружность грудной клетки отстает в росте и постепенно формируется колоколообразная деформация грудной клетки.

У пациентов со СМА 2-го типа – первые жалобы родителей на слабую опору в ногах, а также отсутствие или замедленное приобретение навыков самостоятельного сидения, ползания и вставания. При наличии таких жалоб педиатры и неврологи при оценке неврологического статуса ребенка могут увидеть, помимо мышечной гипотонии и снижения сухожильных рефлексов, такой признак, как тремор в руках, более выраженный в пальцах рук, также можно увидеть фасцикуляции и концевые атрофии мышц языка.

Пациенты со СМА 3-го типа дольше всего остаются не диагностированными своевременно. Первые жалобы, которые появляются у пациентов, часто носят неспецифический характер и отражают двигательные нарушения, характерные для многих заболеваний, сопровождающихся нарушением походки и утомляемостью. Жалобы на изменение походки, частые падения, быструю утомляемость требуют углубленного обследования с проведением электронейромиографического исследования, нейрорадиологического исследования спинного мозга, оценки биохимических показателей, в частности креатинкиназы (КК). Наличие повышенного уровня креатинкиназы до 1500 Ед не должно смущать врача, и не исключает диагноза «спинальная мышечная атрофия» при наличии мышечной слабости, снижении рефлексов. При проведении дифференциального диагноза требуется провести ДНК-диагностику для исключения наличия мутации в гене *SMN1*.

## Ограничения в исследовании

В настоящем исследовании имелись ограничения, характерные для ретроспективных исследований. Источник данных (реестр пациентов со СМА фонда «Семьи СМА») содержит данные анкетирования самих пациентов и их законных представителей с приложением молекулярно-генетического анализа, подтверждающего диагноз «СМА 5q». Сравнимые две группы пациентов значительно отличаются по количеству и по составу. Группа пациентов, рожденных до 2019 г., особенно отличается по типам СМА, которые ставились пациентам в связи с малой осведомленностью врачей в классификации типов СМА. Это можно ретроспективно предположить по разбросу времени появления симптомов СМА в каждом типе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты показали, что существует поддержка в постановке клинического и молекулярно-генетического диагноза спинальной мышечной атрофии, что связано с недостаточной оценкой симптомов, характерных для разных типов спинальной мышечной атрофии, отсутствием настороженности в отношении спинальной мышечной атрофии. Несмотря на то что ситуация в сроках диагностики СМА с 2019 г. меняется, необходимо повышать осведомленность врачей первичного звена в умении выделять «красные флаги», характерные для спинальной мышечной атрофии. Кроме

того, следует сохранять настороженность в отношении пациентов с неврологическими диагнозами, которые могут неверно устанавливаться у пациентов со СМА с целью проведения дифференциальной диагностики и молекулярно-генетического исключения СМА, в т.ч. ретроспективно. Программа расширенного неонатального скрининга в долгосрочном периоде будет значительно влиять на выявляемость СМА. Но в настоящее время у нас еще могут быть пациенты с поздним появлением начальных клинических симптомов.



Поступила / Received 26.09.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2024  
Принята в печать / Accepted 18.11.2024

## Список литературы / References

- D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:71. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-71>.
- Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):443–452. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70061-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70061-3).
- Воронин СВ, Захарова ЕЮ, Байдакова ГВ, Марахонов АВ, Щагина ОА, Рыжкова ОП и др. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2024;103(1):16–29. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29>.
- Voronin SV, Zakharova EYu, Baydakova GV, Marakhonov AV, Shchagina OA, Ryzhkova OP et al. Advanced neonatal screening for hereditary diseases in Russia: first results and future prospects. *Pediatr - Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2024;103(1):16–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29>.
- Глотов АС, Киселев АВ, Маретина МА, Щугарева ЛМ, Штыкалова СВ, Маслянюк НА и др. Итоги пилотного проекта по неонатальному скринингу спинальной мышечной атрофии в Санкт-Петербурге: организационные, диагностические и клинические аспекты. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2023;102(3):79–94. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-3-79-94>.
- Glotov AS, Kiselev AV, Maretina MA, Shchyugareva LM, Shtykalova SV, Maslyanyuk NA et al. Aftermath of the pilot project on neonatal screening for spinal muscular atrophy in the City of Saint Petersburg, Russia. Organizational, diagnostic and clinical aspect. *Pediatr - Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2024;103(1):16–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-3-79-94>.
- Efimova IYu, Zinchenko RA, Marakhonov AV, Balinova NV, Mikhailchuk KA, Shchagina OA et al. Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy Based on the Results of a Large-Scale Pilot Project on 202,908 Newborns. *Pediatr Neurol*. 2024;156:147–154. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2024.04.015>.
- Zabnenkova VV, Dadali EL, Swarovskaya M, Zinchenko R, Polyakov AV. Spinal muscular atrophy carrier frequency in Russian Federation. In: *American Society Human Genetic (ASHG 2016). Conference. October 2016*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.16245.60642>.
- Стародубов ВИ, Зеленцова ОВ, Витковская ИП, Абрамов СИ, Оськов ЮИ, Стерликов СА. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование по определению распространенности спинально-мышечной атрофии на территории Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;(4):298–316. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00115>.
- Starodubov VI, Zelenova OV, Vitkovskaya IP, Abramov SI, Oskov Yul, Sterlikov SA. The first observational epidemiological study to determine the prevalence of spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020;(4):298–316. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00115>.
- Chaytow H, Huang YT, Gillingwater TH, Fallor KME. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(21):3877–3894. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2849-1>.
- Забненкова ВВ, Дадали ЕЛ, Поляков АВ. Модифицирующие факторы, оказывающие влияние на тяжесть течения спинальных мышечных атрофий I–IV типов. *Медицинская генетика*. 2011;10(5):15–21. Режим доступа: <https://www.dnalab.ru/assets/images/publikacii/2011-1.pdf>.
- Zabnenkova VV, Dadali EL, Polyakov AV. The modifying factors influenced on the severity of spinal muscular atrophy, type I–IV. *Medical Genetics*. 2011;10(5):15–21. (In Russ.) Available at: <https://www.dnalab.ru/assets/images/publikacii/2011-1.pdf>.
- Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):208–215. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>.
- Harada Y, Sutomo R, Sadewa AH, Akutsu T, Takeshima Y, Wada H et al. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: Three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. *J Neurol*. 2002;249(9):1211–1219. <https://doi.org/10.1007/s00415-002-0811-4>.
- Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007;22(8):946–951. <https://doi.org/10.1177/0883073807305673>.
- Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet*. 2002;70(2):358–368. <https://doi.org/10.1086/338627>.
- Servais L, Baranello G, Scoto M, Daron A, Oskoui M. Therapeutic interventions for spinal muscular atrophy: preclinical and early clinical development opportunities. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(5):519–527. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1904889>.
- Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med*. 2020;9(7):2222. <https://doi.org/10.3390/jcm9072222>.
- Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McCollly M, Lowes LP et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparovvec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*. 2021;78(7):834–841. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2021.1272>.
- Hoy SM. Onasemnogene Apeparovvec: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(11):1255–1262. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01162-5>.
- Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De Vivo DC (eds.). *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence: A Clinician's Approach*. 2nd ed. Elsevier Inc.; 2014. 1160 p. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-00077-1>.
- Salort-Campana E, Quijano-Roy S. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease). *Arch Pediatr*. 2020;27(7):7523–7528. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(20\)30273-6](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30273-6).
- Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol*. 2015;53(4):293–300. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002>.
- Pera MC, Coratti G, Berti B, D'Amico A, Sframeli M, Albamonte E et al. Diagnostic journey in Spinal Muscular Atrophy: Is it still an odyssey? *PLoS ONE*. 2020;15(3):e0230677. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230677>.
- Bolaño Díaz CF, Morosini M, Chloca F, Mesa L, Jáuregui A, Pirra L et al. The difficult path to diagnosis of the patient with spinal muscular atrophy. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(2):e202102542. <https://doi.org/10.5546/aap.2021-02542.eng>.
- Шпилюкова ЮА, Иллариошкин СН. Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики. *Нервно-мышечные болезни*. 2022;12(4):37–45. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45>.
- Shpilyukova Yu.A., Illarioshkin S.N. Adult spinal muscular atrophy: problems of early diagnosis. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2022;12(4):37–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45>.
- Влодавец ДВ, Щагина ОА, Поляков АВ, Куцев СИ. Исследование SMARt Retro: ретроспективный анализ данных российского регистра пациентов со спинальной мышечной атрофией. *Нервно-мышечные болезни*. 2024;14(3):54–71. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-54-71>.
- Vlodavets DV, Shchagina OA, Polyakov AV, Kutsev SI. SMARt Retro study: a retrospective data analysis of the Russian registry of patients with spinal muscular atrophy. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2024;14(3):54–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-54-71>.

25. Артемьева СБ, Кузенкова ЛМ, Ильина ЕС, Курсакова ЮА, Колпакчи ЛМ, Сапего ЕЮ и др. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2020;10(3):35–41. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41>.  
Artemieva SB, Kuzenkova LM, Ilyina ES, Kursakova YuA, Kolpakchi LM, Sapego EYu et al. The efficacy and safety of nusinersen within the expanded access program in Russia. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2020;10(3):35–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41>.
26. Артемьева СБ, Шидловская ОА, Папина ЮО, Монахова АВ, Шулякова ИВ, Белоусова ЕД и др. Подходы к патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии у детей и новорожденных. *Нервно-мышечные болезни*. 2024;14(1):86–92. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-86-92>.  
Artemieva SB, Shidlovskaya OA, Papina YuO, Monakhova AV, Shulyakova IV, Belousova ED et al. Approaches to pathogenetic therapy of spinal muscular atrophy in children and newborns. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2024;14(1):86–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-86-92>.
27. Артемьева СБ, Папина ЮО, Шидловская ОА, Монахова АВ. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2022;12(1):29–38. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38>.  
Artemieva SB, Papina YuO, Shidlovskaya OA, Monakhova AV, Vlodavets DV. Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) in real clinical practice in Russia. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2022;12(1):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38>.
28. Ogino S, Leonard DG, Rennert H, Ewens WJ, Wilson RB. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet*. 2002;110(4):301–307. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10425>.
29. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(7):1608–1616. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33474>.
30. Aponte Ribero V, Marti Y, Batson S, Mitchell S, Gorni K, Gusset N et al. Systematic Literature Review of the Natural History of Spinal Muscular Atrophy: Motor Function, Scoliosis, and Contractures. *Neurology*. 2023;101(21):e2103–e2113. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000207878>.
31. Dangouloff T, Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1153–1161. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S172291>.
32. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(11):842–856. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>.
33. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):145–158. <https://doi.org/10.3233/JND-180304>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Б. Артемьева

Концепция и дизайн исследования – С.Б. Артемьева

Написание текста – С.Б. Артемьева

Сбор и обработка материала – Ю.О. Папина, О.Ю. Германенко

Анализ материала – С.Б. Артемьева

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana B. Artemieva

Study concept and design – Svetlana B. Artemieva

Text development – Svetlana B. Artemieva

Collection and processing of material – Yulia O. Papina, Olga Yu. Germanenko

Material analysis – Svetlana B. Artemieva

#### Информация об авторах:

**Артемьева Светлана Брониславовна**, к.м.н., заведующая детским психоневрологическим отделением №2, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; [artemievvasb@gmail.com](mailto:artemievvasb@gmail.com)

**Папина Юлия Олеговна**, врач-невролог детского психоневрологического отделения №2, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

**Германенко Ольга Юрьевна**, директор, Благотворительный фонд «Семьи СМА»; 115408, Россия, Москва, ул. Борисовские Пруды, д. 48, корп. 2

#### Information about the authors:

**Svetlana B. Artemieva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Children's Neuropsychiatric Department No. 2, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; [artemievvasb@gmail.com](mailto:artemievvasb@gmail.com)

**Yulia O. Papina**, Neurologist of the children's Neuropsychiatric Department No. 2, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

**Olga Yu. Germanenko**, Director, Charitable Foundation "SMA Families"; 48, Bldg. 2, Borisovskie Prudy St., Moscow, 115408, Russia



# СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ (СМА) ИЛИ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА (МДД)?

## КАК ИСКЛЮЧИТЬ ОДНИ ИЗ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НЕЙРОМЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СМА И МДД?

### ОБЩИЕ СИМПТОМЫ ДЛЯ СМА И МДД<sup>1</sup>



Мышечная слабость



Прогрессирование расстройства движений

### ЧАСТНЫЕ СИМПТОМЫ ДЛЯ СМА И МДД

#### СМА<sup>2,3</sup>



Уровень КФК\* обычно нормален или повышен незначительно



Отсутствие нарушения интеллекта или снижения внимания



Симметричная слабость



Фасцикуляции языка



Чувствительность сохранена, а присутствие глубоких сухожильных рефлексов зависит от продолжительности заболевания



Сколиоз, ограничение движений, требуется помощь при ходьбе, или использование вспомогательных средств передвижения



Нарушение дыхания, диафрагмальное дыхания



Нарушения глотания, трудность с приёмом пищи

#### МДД<sup>4</sup>



Повышение в сыворотке крови АЛТ, АСТ\*\* (в 10 и более раз) и КФК (10-100 раз)



Задержка речевого и моторного развития



Повышенная утомляемость



Трудности при подъеме по лестнице



Хожение на носках



Использование приема Говерса при подъеме из положения сидя и лежа («подъем лесенкой»)



Изменение походки по типу «утиной»



Псевдогипертрофия мышц голени

Вы можете узнать больше о молекулярно-генетической диагностике СМА и МДД

По телефону Горячей линии

**8 800 100 17 35**



Через сайт

**диагностикасмаимдд.рф**

СМА — спинальная мышечная атрофия, МДД — дистрофия Дюшенна, КФК — креатинфосфокиназа, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза.

1. Адаптировано из: Prior TW, et al. Spinal Muscular Atrophy. 2000 Feb 24 [updated 2020 Dec 3]. In: Adam MP, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. PMID: 20301526.
2. Клинические рекомендации. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Возрастная категория: дети. Год утверждения: 2020. Пересмотр не позднее: 2022. Статус: Архив, применяется. Одобрено научно-практическим советом Минздрава РФ. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593_1). Доступ: 13.05.2024;
3. Клинические рекомендации. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Возрастная категория: дети. Год утверждения: 2022. Пересмотр не позднее: 2025. Дата размещения: 20.02.2023. Статус: действует. Применение отложено. Применяется в предыдущей редакции. Одобрено научно-практическим советом Минздрава РФ. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593_3). Доступ: 13.05.2024;
4. Клинические рекомендации Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера. Год утверждения: 2023. Пересмотр не позднее: 2025. Дата размещения: 19.07.2023. Статус: применение отложено. Одобрено научно-практическим советом Минздрава РФ. [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/773\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/773_1). Доступ: 13.05.2024

Материал предназначен для медицинских работников и не должен передаваться пациентам. Материал является справочно-информационным и направлен на повышение доступности диагностики. Не является публичной офертой.

Участие в программе не является основанием для принятия решений о назначении (выписке) какого-либо препарата.

Оператором программы является компания АО «Астон Консалтинг» ОГРН 1057746447197 115184 г. Москва, ул. Малая Ордынка, дом 39, строение 1, этаж 4, помещение 1, комната 2. Программа поддержки диагностики осуществляется при поддержке АО «Рош-Москва».

Вы можете помочь в осуществлении мониторинга безопасности препаратов компании Рош, передав сообщение о нежелательном явлении (побочном действии), ассоциированном с применением препарата, в компанию АО «Рош Москва» по телефону 8(495) 229-29-99 (офис), электронной почте [moscow.ds@roche.ru](mailto:moscow.ds@roche.ru) или через форму обратной связи на сайте [www.roche.ru](http://www.roche.ru). Если Вам необходима дополнительная информация, обращайтесь, пожалуйста, в Службу медицинской информации Рош. Предоставляя Ваши персональные данные при направлении информации по мониторингу безопасности, Вы соглашаетесь с условиями и порядком обработки Ваших персональных данных АО «Рош-Москва», установленных Политикой оператора (<https://www.roche.ru/deklaraciya-o-zashite-dannyh>)