

С.А. Курбатов<sup>1, 2, 3</sup><sup>1</sup> Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация<sup>2</sup> ООО «Здоровый ребенок», Воронеж, Российская Федерация<sup>3</sup> ООО «Семантик Хаб», Москва, Российская Федерация

# Спинальная мышечная атрофия 5q под масками миопатии: 10 клинических случаев

## Контактная информация:

Курбатов Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; врач-генетик высшей квалификационной категории, невролог, врач функциональной диагностики ООО «Здоровый ребенок»; главный медицинский советник по редким заболеваниям ООО «Семантик Хаб»

Адрес: 394066, Воронеж, Московский пр-т, д. 185а, e-mail: Kurbatov80@list.ru

Статья поступила: 06.09.2021, принята к печати: 17.12.2021

**Обоснование.** Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА 5q) — самое частое аутосомно-рецессивное наследственное нервно-мышечное заболевание, для диагностики которого используют молекулярно-генетические исследования, позволяющие подтвердить только СМА 5q. Клиническая картина и результаты параclinical исследований могут перекрываться с наследственными первично-мышечными заболеваниями, затрудняя диагностику и отдалая применение патогенетического лечения при СМА 5q. **Описание клинического случая.** Приведено клиническое описание 10 больных со СМА 5q в возрасте от 3 мес до 25 лет с разной степенью выраженности проксимального тетрапареза, атрофией скелетной мускулатуры и угнетением сухожильных рефлексов. У 3 больных в возрасте до 2 лет с миогенным паттерном при игольчатой электромиографии (иЭМГ) в латеральной мышце бедра и у 7 больных старше 2 лет с повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) сыворотки крови ошибочно проводили поиск наследственных первично-мышечных заболеваний на протяжении периода от 1 мес до 12 лет. После медико-генетического консультирования на основании темпов течения заболевания и клинических признаков заподозрена и подтверждена СМА 5q. **Заключение.** При вялом проксимальном тетрапарезе в сочетании с миогенным паттерном при иЭМГ у детей раннего возраста или в комбинации с повышением КФК при позднем дебюте на первой линии необходимо проводить дифференциальную диагностику с СМА 5q в связи с возможностью патогенетического лечения.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, СМА 5q, ген SMN1, игольчатая ЭМГ, КФК

**Для цитирования:** Курбатов С.А. Спинальная мышечная атрофия 5q под масками миопатии: 10 клинических случаев. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(6S):576–580. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2365

## ОБОСНОВАНИЕ

Спинальная мышечная атрофия, ассоциированная с длинным плечом хромосомы 5 (СМА 5q), — орфанное наследственное заболевание с неуклонно прогрессирующей слабостью скелетной мускулатуры, приводящей

к снижению продолжительности жизни. СМА 5q — самое частое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание с носительством болезни 1 на 36 в российской популяции и примерной панэтнической заболеваемостью 1 на 11000 новорожденных [1, 2, 3]. Причина

Sergei A. Kurbatov<sup>1, 2, 3</sup><sup>1</sup> N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation<sup>2</sup> “Zdorovii Rebenok, Ltd”, Voronezh, Russian Federation<sup>3</sup> Semantic Hub SARL, Moscow, Russian Federation

## Spinal Muscular Atrophy 5q under the Mask of Myopathy: 10 Clinical Cases

**Background.** Spinal muscular atrophy 5q (SMA 5q) is the most frequent autosomal recessive hereditary neuromuscular disease. Molecular genetic testing is used for SMA diagnosis, and it can confirm only SMA 5q. The clinical findings and results of paraclinical studies may overlap with hereditary myopathies making the diagnosis difficult and delaying the administration of pathogenetic treatment for SMA 5q. **Clinical case description.** Clinical description of 10 patients with SMA 5q aged from 3 months to 25 years with different severity of proximal tetraparesis, skeletal muscular atrophy and tendon reflexes depression is given. 3 patients under 2 years of age with myopathic motor unit action potentials (MUAPs) pattern on needle electromyography (EMG) in lateral vastus muscle and 7 patients over 2 years of age with increased levels of serum creatine kinase (CK) were mistakenly diagnosed for inherited myopathies for the period from 1 month to 12 years. After the genetic counselling based on the disease course and clinical findings it was suspected and later confirmed SMA 5q. **Conclusion.** In case of flaccid proximal tetraparesis associated with myopathic MUAPs pattern on needle EMG in young children or with increased CK levels at late manifestation it is crucial to perform differential diagnosis of SMA 5q since there are options of pathogenetic therapy.

**Keywords:** spinal muscular atrophy, SMA 5q, SMN1 gene, needle EMG, creatine kinase

**For citation:** Kurbatov Sergei A. Spinal Muscular Atrophy 5q under the Mask of Myopathy: 10 Clinical Cases. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2021;20(6S):576–580. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2365

СМА 5q в патогенных изменениях двух аллелей гена фактора выживания моторного нейрона 1 (*SMN1*), приводящих к дефициту одноименного белка и поражению преимущественно  $\alpha$ -мотонейронов центральной нервной системы [3, 4]. В 95% случаев причина СМА 5q — делеция экзона 7 или 7/8 двух аллелей гена *SMN1* [4, 5].

Выделяют 5 типов СМА 5q, где тип 0 — самый тяжелый, со снижением шевеления внутриутробного ребенка и гибелью в неонатальном периоде, а тип 4 — относительно благоприятный вариант течения болезни с минимальным моторным дефицитом и средней продолжительностью жизни [3]. До 70% всех случаев СМА 5q приходится на тип 1 и 2 с дебютом в первые месяцы после рождения, быстро прогрессирующим моторным дефицитом и ранним летальным исходом [6]. СМА 5q типов 1 и 2 являются основными причинами младенческой смертности от генетических заболеваний [7].

В декабре 2016 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) зарегистрировало первый препарат на основе антимыслового олигонуклеотида (нусинерсен) для лечения детей и взрослых с СМА 5q. Препарат позволил изменить естественное течение заболевания, минимизируя моторные нарушения при своевременном начале лечения [8]. В России нусинерсен одобрен в августе 2019 г. и включен в клинические рекомендации как препарат для патогенетической медикаментозной терапии до и после манифестации СМА 5q [9]. Для достижения лучшего клинического ответа рекомендовано начинать патогенетическую терапию сразу после постановки диагноза [10].

Симптомы СМА 5q — прогрессирующий вялый проксимальный тетрапарез, угнетение сухожильных рефлексов — сопровождают большинство наследственных (более 800) и приобретенных заболеваний при поражении разных уровней нервно-мышечной системы [1, 11, 12]. Использование массового параллельного секвенирования генома позволяет одним исследованием анализировать все интересующие гены любой гетерогенной группы, включая большинство наследственных первично-мышечных заболеваний, но не СМА 5q [13, 14]. Молекулярно-генетические методы, направленные на определение копий экзона 7 или 7/8 гена *SMN1*, позволяют диагностировать исключительно СМА 5q. Отсутствие настороженности в отношении СМА 5q и выбора таргетного (целевого) ДНК-анализа оставляет больных без диагноза и возможности раннего старта патогенетической терапии [5, 10]. Задержка диагностики СМА 5q отмечается повсеместно и составляет в среднем 3,6; 14,3 и 43,6 мес для типов 1, 2 и 3 соответственно [15, 16]. В случае нервно-мышечных заболеваний для выбора ДНК-исследования необходимо определиться с уровнем поражения. С этой целью применяются игольчатая электромиография (иЭМГ) и анализ уровня креатинфосфокиназы (КФК) сыворотки крови [17, 18]. Обнаружение миогенного паттерна при иЭМГ и повышение уровня КФК характерны для первично-мышечных заболеваний [17, 18]. Однако при быстром течении и на поздних стадиях СМА 5q паттерн при иЭМГ напоминает миогенный [19]. Кроме того, при хроническом течении СМА 5q может повышаться КФК сопоставимо с мышечными дистрофиями. В России описание случаев СМА 5q с повышением уровня КФК и миогенным паттерном при иЭМГ ранее не публиковали. В связи с этим чрезвычайно важным является информирование клинических специалистов о возможности оптимизации диагностики СМА 5q.

#### ОПИСАНИЕ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

За 17-летний период работы автора в Воронежском областном клиническом консультативно-диагностическом центре (2004–2011 гг., 2014–2020 гг.), а также

в медицинских центрах «Диагностика плюс» (Воронеж, 2008–2020 гг.) и «Здоровый ребенок» (Воронеж, 2020–2021 гг.) диагностировано 87 случаев СМА 5q, из которых в 12 (13,8%) выявлен миогенный паттерн при иЭМГ или высокий уровень КФК. Все случаи болезни подтверждены молекулярно-генетическими исследованиями в лабораториях ООО «Центр Молекулярной Генетики» (Москва), МГНЦ им. Н.П. Бочкова (Москва) и ООО «Геномед» (Москва). Ниже представлено описание результатов иЭМГ и КФК 10 больных, двое больных 58 и 38 лет и с дебютом после 21 года в выборку исследования не включены.

Для уточнения диагноза на прием обратились родители или сами пациенты с подозрением на наследственное первично-мышечное заболевание. Возраст дебюта, основные клинические проявления и результаты проведенных ДНК-исследований при наблюдении по месту жительства представлены в табл. 1. Все больные (самостоятельно или со слов родителей) на момент консультирования предъявляли жалобы на прогрессирующую слабость и потерю двигательных навыков, при раннем возрасте дебюта отмечалось наиболее быстрое прогрессирование. Появление и нарастание мышечной гипотонии, обеднение объема активных движений в конечностях и ослабление экскурсии грудной клетки при дыхании наблюдались с 2 мес у № 1, с 5 мес — у № 2 и № 3, с 15 мес — у больных № 4 и № 5. Потеря двигательных навыков при их наличии в виде неспособности удерживать голову при отклонении от вертикальной оси и сидеть без опоры отмечены к 3 мес у № 1, к 9 мес — у № 2 и № 3, к 2 годам — у больных № 4 и № 5. У всех детей в возрасте до 4,4 года при осмотре отмечалась куполообразная деформация грудной клетки. У больных № 6, 7, 8, 9 и 10 с дебютом после 2 лет симптомы проксимальной слабости нарастали медленно, и на момент осмотра все могли ходить без опоры и обслуживать себя самостоятельно.

Во всех родословных при сборе генеалогического анамнеза не установлено повторных случаев заболевания. Данные перинатального анамнеза, собранные из медицинской документации, свидетельствовали в пользу нормального течения беременности у матерей, в двух случаях родоразрешение плановым кесаревым сечением по показаниям со стороны матери. Во всех случаях по шкале APGAR дети набирали не ниже 7 баллов и имели в соответствии с возрастом нормальное моторное развитие до дебюта заболевания.

При обследовании основу клинической симптоматики составили вялый проксимальный тетрапарез и атрофии, ослабление или сухожильная арефлексия (у 9), деформация грудной клетки или сколиоз (у 8), дрожание пальцев вытянутых рук (у 8), фасцикуляции языка и/или скелетной мускулатуры (у 7). При возможности ходить у всех «утиная» походка, лестничное вставание с корточек. Из них у 4 — укорочение или ретракция ахилловых сухожилий, у 3 — псевдогипертрофия икроножных мышц. Все дети в возрасте до 5 лет с отрицательно окрашенной эмоциональной реакцией на осмотр.

#### Результаты игольчатой ЭМГ и КФК

Первая иЭМГ из латеральной мышцы бедра и анализ глазного уровня КФК проводились больным по месту жительства при обращении к врачу после дебюта слабости. При проведении иЭМГ больным в возрасте до 5 лет из 6 больных у 2 в протоколе отмечено укорочение длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) по миогенному типу, у 4 выявлен сочетанный паттерн без возможности определить уровень поражения. У больных в возрасте до 2 лет уровень КФК колебался в диапазоне от 115 до 153 Ед/л. Однако у одного больного в период острой пневмонии с высокой температурой уровень КФК повысился до 309 Ед/л; при повторном исследовании (через 2 нед)

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных со SMA 5q на момент медико-генетической консультации  
**Table 1.** Clinical characteristics of patients with SMA 5q at the time of genetic counselling

№	Тип SMA	Пол	Возраст дебюта	Диагноз при направлении (проведенные исследования)	Возраст постановки диагноза (длительность задержки)	Основные проявления при консультировании
1	1	ж	2 мес	Миопатия тип? (активность α-глюкозидазы)	3 мес (1 мес)	Фасцикуляции языка, брюшной тип дыхания, куполообразная деформация грудной клетки, при тракции за руки запрокидывание головы назад, сухожильные рефлексы не снижены, отрицательная эмоциональная реакция на осмотр
2	1	м	5 мес	Врожденная мышечная дистрофия тип? (СНП на панель 82 метаболических миопатий и ПКМД)	1 год (6 мес)	Фасцикуляции языка, дрожание пальцев рук, брюшной тип дыхания, куполообразная деформация грудной клетки, сухожильная арефлексия, не удерживает голову, выраженная гипотония, грубый вялый, преимущественно проксимальный, тетрапарез, отрицательная эмоциональная реакция на осмотр
3	1	м	6 мес	Миопатия тип? (активность α-глюкозидазы)	1,3 года (9 мес)	Фасцикуляции языка, дрожание пальцев рук, брюшной тип дыхания, куполообразная деформация грудной клетки, выраженная гипотония, сухожильная арефлексия, не удерживает голову, не переворачивается, грубый вялый, преимущественно проксимальный, тетрапарез
4	2	ж	16 мес	Врожденная мышечная дистрофия тип? (СНП на панель 82 метаболических миопатий и ПКМД)	3 года (1,5 года)	Дрожание пальцев рук, куполообразная деформация грудной клетки, может сидеть с опорой, не стоит, сухожильная гипорефлексия, вялый проксимальный тетрапарез, гипотрофия мышц бедер
5	2	м	15 мес	Врожденная мышечная дистрофия тип? (СНП на панель нервно-мышечных заболеваний включающих 391 ген)	4,4 года (3 года)	Фасцикуляции языка и скелетных мышц, дрожание пальцев рук, куполообразная деформация грудной клетки, сколиоз грудного отдела позвоночника, может сидеть с опорой, не стоит, сухожильная арефлексия, вялый проксимальный тетрапарез, гипотрофия мышц плеча и бедер, укорочение ахилловых сухожилий
6	3	ж	2	ПКМД тип? (СНП на панель 82 метаболических миопатий и ПКМД)	12,2 года (10 лет)	Сколиоз грудного отдела позвоночника, «утиная» походка, лестничное вставание с корточек, арефлексия коленных сухожильных рефлексов, вялый проксимальный тетрапарез, гипотрофия мышц бедер
7	3	м	2	Мышечная дистрофия Дюшенна? (анализ делеций и дупликаций в гене <i>DMD</i> , СНП на панель 15 мышечных дистрофий)	14,8 года (12 лет)	Фасцикуляции языка и скелетных мышц, дрожание пальцев рук, «утиная» походка, лестничное вставание с корточек, сухожильная гипорефлексия, вялый проксимальный тетрапарез, гипотрофия мышц плеч и бедер, выраженной слева, укорочение левой ноги на 3 см, псевдогипертрофия икроножных мышц, ретракция ахилловых сухожилий
8	3	м	8	Мышечная дистрофия тип?	18 лет (10 лет)	Фасцикуляции языка и скелетных мышц, дрожание пальцев рук, «утиная» походка, лестничное вставание с корточек, сухожильная гипорефлексия, вялый проксимальный тетрапарез, гипотрофия мышц плеч и бедер, псевдогипертрофия икроножных мышц, ретракция ахилловых сухожилий
9	3	м	13	Мышечная дистрофия Беккера? (анализ делеций и дупликаций в гене <i>DMD</i> )	24,2 года (11 лет)	Кифосколиоз грудного отдела, фасцикуляции мышц плечевого пояса, дрожание пальцев рук, «утиная» походка, с корточек не встает, сухожильная арефлексия, кроме ахилловых, выраженный вялый проксимальный тетрапарез с преобладанием слева, атрофия мышц плеч и бедер выраженной слева, псевдогипертрофия икроножных мышц, ретракция ахилловых сухожилий
10	3	м	11	ПКМД? (СНП на панель 15 мышечных дистрофий)	25,4 года (14 лет)	Кифосколиоз грудного отдела, дрожание пальцев рук, «утиная» походка, с корточек не встает, сухожильная арефлексия, кроме ахилловых, выраженный вялый проксимальный и умеренный дистальный тетрапарез с преобладанием слева, диффузные атрофии скелетных мышц выраженной слева, укорочение ахилловых сухожилий

Примечание. м/ж — пол больного (мужской, женский). SMA — спинальная мышечная атрофия; СНП — секвенирование нового поколения; ПКМД — пояснично-конечностная мышечная дистрофия; *DMD* — ген дистрофина.

Note. m/f (м/ж) — patient gender (male, female). SMA (CMA) — spinal muscular atrophy; NGS — next generation sequencing; LGMD (ПКМД) — limb-girdle muscular dystrophy; *DMD* — dystrophin gene.

**Таблица 2.** Первые результаты иЭМГ и анализа уровня КФК больных с СМА 5q  
**Table 2.** First results of needle EMG and CK tests in patients with SMA 5q

№	иЭМГ (возраст проведения)	КФК, Ед/л (норма < 190) (возраст проведения)
1	Сочетанный (2,5 мес)	н/д
2	Миогенный (8 мес)	115 (1 год)
3	Миогенный (1 год)	198 (1 год)
4	Сочетанный (3 года)	309/153* (2 года)
5	Сочетанный (4 года)	241 (3 года)
6	Сочетанный (5 лет)	1678 (3 года)
7	н/д	1060 (3 года)
8	н/д	1601 (9 лет)
9	Нейрогенный (16 лет)	1102 (14 лет)
10	Нейрогенный (18 лет)	4050 (14 лет)

Примечание. иЭМГ — игольчатая электромиография; н/д — нет данных. <\*> — уровень КФК при повторном (вне провоцирующих факторов) определении через 2 нед.

Note. needle EMG (ЭМГ) — needle electromyography; N/A (н/д) — no data available. <\*> — CK level at repeated tests (without any triggering factors) after 2 weeks.

вне провоцирующих факторов уровень КФК находился в пределах референсных значений (норма < 190 Ед/л), составив 153 Ед/л. Высокий уровень КФК и нейрогенный паттерн отмечены у всех больных старше 3 лет (табл. 2).

### Предварительный диагноз

В медицинском учреждении по месту жительства на основании клиническо-параclinical данных (вялый проксимальный тетрапарез, арефлексия/гипорефлексия, повышение уровня КФК, миогенный паттерн при иЭМГ) в первую очередь проводили поиск наследственных первично-мышечных заболеваний, которые не подтвердились после ДНК-диагностики (см. табл. 1). В итоге больные направлялись для уточнения диагноза. В результате медико-генетического консультирования заподозрен и в последующем подтвержден диагноз СМА 5q с выявлением в двух аллелях делеций экзонов 7 или 7/8 в гене *SMN1*.

### Динамика и исходы

Больным № 3 и № 5 после установления диагноза СМА 5q было назначено патогенетическое лечение. История развития заболевания у больных № 1, 2, 4 и 8 неизвестна в связи с потерей контакта с родителями, диагноз был поставлен до регистрации в России препарата для патогенетического лечения. Больные № 6, 7, 9 и 10 на момент написания рукописи находятся на стадии оформления патогенетического лечения. Всем больным установлен тип СМА 5q (см. табл. 1).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В эру патогенетической терапии динамически совершенствуются подходы и алгоритмы, направленные на раннюю диагностику преимущественно курабельных наследственных заболеваний, к которым относятся и СМА 5q. Это обусловлено максимальной эффективностью терапии, как правило, на досимптоматической стадии или в дебюте заболевания [10, 20].

Неонатальный скрининг позволяет досимптоматически выявить СМА 5q, и на момент написания рукописи обсуждается включение заболевания в скрининг [21]. Диагностика больных на ранней симптоматической стадии — крайне непростая задача. Фенотип синдрома «вялого ребенка», проксимального тетрапареза и/или слабости мышц шеи в сочетании с миогенным или сочетанным паттерном при иЭМГ, как у больных № 1, 2, 3, 4 и 5, неотличим от врожденных миопатий, врожденных мышечных дис-

трофий, гликогенозов и поясно-конечностных миастений [22, 23]. Однако при врожденных миопатиях и миастениях не описывают фасцикуляции и быстрое прогрессирование заболевания, а для гликогенозов и врожденных мышечных дистрофий отсутствие повышения КФК скорее исключение из правил [22–24]. Митохондриальная миопатия, ассоциированная с геном *TK2*, может протекать подобно фенотипу СМА 5q и с ранним летальным исходом без лечения, в то же время повышение лактата и КФК — дискриминирующий признак в пользу митохондриальной миопатии [25]. При позднем дебюте с медленно прогрессирующим проксимальным тетрапарезом, «утиной» походкой, лестничным вставанием, арефлексией/гипорефлексией сухожильных рефлексов, с или без псевдогипертрофии икроножных мышц в сочетании со значительным повышением КФК, как у больных № 6, 7, 8, 9 и 10, СМА 5q перекрывается с дистрофиями, поясно-конечностными мышечными дистрофиями и гликогенозами [22, 23]. В таких случаях фасцикуляции и нейрогенный паттерн при иЭМГ должны насторожить врача, однако при СМА 5q они встречались не всегда, затрудняя дифференциальную диагностику. Необходимо отметить, что, по данным представленной работы, более 10% больных СМА 5q может скрываться под масками первично-мышечных заболеваний. Таким образом, осведомленность специалиста по данной проблеме позволит сократить время до постановки диагноза, избегая инвалидизации и ранней летальности при СМА 5q.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволяют заключить, что при раннем дебюте заболевания и отсутствии повышения уровня КФК достаточно клинического подозрения на СМА 5q для проведения ДНК-исследования на предмет обнаружения делеций экзонов 7 или 7/8 гена *SMN1*. При позднем дебюте с вялым проксимальным тетрапарезом и хроническом течении заболевания данные клинического обследования, иЭМГ и уровня КФК позволяют выбрать оптимальную последовательность молекулярно-генетических исследований. В первую очередь необходимо обследовать на СМА 5q, болезнь Помпе, дистрофинопатию — заболевания с возможностью патогенетического лечения.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Перед проведением медико-генетического консультирования родитель или другой законный представитель больного или сам больной в возрасте старше 14 лет полу-

чали необходимые разъяснения и подписывали информированное добровольное согласие на использование данных обследования и лечения в научных целях.

### INFORMED CONSENT

Parents, legal representatives, or the patients themselves (over the age of 14) received all the necessary explanations before genetic counselling and signed voluntary written informed consent on use of any diagnostics and treatment data for scientific purposes.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol*. 2011;68(8):979–984. doi: 10.1001/archneurol.2011.74
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, Incidence and Carrier Frequency of 5q-Linked Spinal Muscular Atrophy — A Literature Review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8
3. Забненкова В.В., Шагина О.А., Поляков А.В. Результаты анализа носительства спинальной мышечной атрофии с использованием новой медицинской технологии «Количественный метод детекции числа копий генов локуса СМА» // *Медицинская генетика*. — 2016. — Т. 15. — № 2. — С. 18–23. [Zabnenkova VV, Shchagina OA, Polyakov AV. Carrier screen of spinal muscular atrophy using a new medical technology “Quantitative detection methods of copy number analysis of SMA locus genes”. *Medical Genetics*. 2016;15(2):18–23. (In Russ).] doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-2-18-23
4. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155–165. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
5. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики // *Нервно-мышечные болезни*. — 2013. — № 3. — С. 27–31. [Zabnenkova VV, Dadali EL, Polyakov AV. Proximal spinal muscular atrophy types I-IV: Specific features of molecular genetic diagnosis. *Neuromuscular Diseases*. 2013;(3):27–31. (In Russ).] doi: 10.17650/2222-8721-2013-0-3-27-31
6. Ross LF, Kwon JM. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *Neoreviews*. 2019;20(8):437–451. doi: 10.1542/neo.20-8-e437
7. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;82(6):883–891. doi: 10.1002/ana.25101
8. FDA approves first drug for spinal muscular atrophy. In: *U.S. FOOD & DRUG Administration*. December 23, 2016. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-spinal-muscular-atrophy>. Accessed on December 25, 2021.
9. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q: клинические рекомендации. — МЗ РФ; 2020. [Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya 5q: Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. (In Russ).] Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_1). Ссылка активна на 25.12.2021.
10. Danguloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1153–1161. doi: 10.2147/TCRM.S172291
11. Kennedy RA, Carroll K, McGinley JL, Paterson KL. Walking and weakness in children: a narrative review of gait and functional ambulation in paediatric neuromuscular disease. *J Foot Ankle Res*. 2020;13(1):10. doi: 10.1186/s13047-020-0378-2
12. Revisions: 1996–2021 [Update 24.11.2021]. In: *Neuromuscular disease center*. Washington University, St. Louis, MO USA. Available online: <https://neuromuscular.wustl.edu/rev.htm>. Accessed on December 25, 2021.
13. Ребриков Д.В., Коростин Д.О., Шубина Е.С., Ильинский В.В. NGS: высокопроизводительное секвенирование. — 2-е изд. — М.: БИНОМ; 2015. — С. 209. [Rebrikov DV, Korostin DO, Shubina ES, Il'inskii VV. NGS: vysokoproizvoditel'noe sekvenirovanie. 2nd ed. Moscow: BINOM; 2015. p. 209. (In Russ).]
14. Monies D, Alhindi HN, Almuhaizea MA, et al. A first-line diagnostic assay for limb-girdle muscular dystrophy and other myopathies. *Hum Genomics*. 2016;10(1):32. doi: 10.1186/s40246-016-0089-8

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Курбатов С.А. — чтение лекций по приглашению компаний «Янссен», АО «Санофи авенсис групп», «Такеда».

### DISCLOSURE OF INTEREST

Sergei A. Kurbatov — lecturing for pharmaceutical companies “Janssen”, “Sanofi Aventis Group”, “Takeda”.

### ORCID

С.А. Курбатов

<https://orcid.org/0000-0002-8886-5222>

15. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Pediatr Neurol*. 2015;53(4):293–300. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002
16. Lawton S, Hickerton C, Archibald AD, et al. A mixed methods exploration of families' experiences of the diagnosis of childhood spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(5):575–580. doi: 10.1038/ejhg.2014.147
17. Никитин С.С. Электромиографические стадии денервационно-реиннервационного процесса при нервно-мышечных болезнях: необходимость ревизии // *Нервно-мышечные болезни*. — 2015. — Т. 5. — № 2. — С. 16–24. [Nikitin SS. Electromyographic stages of denervation/reinnervation process in neuromuscular diseases: need for revision. *Neuromuscular Diseases*. 2015;5(2):16–24. (In Russ).] doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-16-24
18. Neuromuscular Laboratory Testing [Update 24.11.2021]. In: *Neuromuscular disease center*. Washington University, St. Louis, MO USA. Available online: <https://neuromuscular.wustl.edu/lab/nvworkup.htm#lab>. Accessed on December 25, 2021.
19. 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
20. Antisense Oligonucleotide Therapies for Neurodegenerative Diseases. *Annu Rev Neurosci*. 2019 Jul 8;42:385-406. doi: 10.1146/annurev-neuro-070918-050501.
21. По поручению Председателя Правительства Минздрав проработает вопрос о расширении неонатального скрининга до 36 заболеваний. [Материал опубликован 01 июня 2021 в 18:04. Обновлено 01 июня 2021 в 18:04] // *Интернет-ресурс Министерства здравоохранения Российской Федерации*. [Po porucheniyu Predsedatelya Pravitel'stva Minzdrav prarabotaet vopros o rasshirenii neonatal'nogo skринinga do 36 zabolevanii. [Published on June 01, 2021 at 18:04. Updated on 01 June 2021 at 18:04]. In: *Internet resource of the Ministry of Health of the Russian Federation*. (In Russ).] Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/06/01/16743-po-porucheniyu-predsedatelya-pravitelstva-minzdrav-prarabotaet-vopros-o-rasshirenii-neonatalnogo-skrинinga-do-36-zabolevanii>. Ссылка активна на 25.12.2021.
22. Witherick J, Brady S. Update on muscle disease. *J Neurol*. 2018; 265(7):1717–1725. doi: 10.1007/s00415-018-8856-1.
23. Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr Neonatol*. 2013; 54(4):219–227. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.03.009
24. Rivier F, Meyer P, Walther-Louvie U, et др. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика // *Нервно-мышечные болезни*. — 2014. — № 1. — С. 6–20. [Rivier F, Meyer P, Walther-Louvie U, et al. Congenital muscular dystrophies: classification and diagnostic strategy. *Neuromuscular Diseases*. 2014;(1):6–20. (In Russ).] doi: 10.17650/2222-8721-2014-0-1-6-14
25. Курбатов С.А., Цыганкова П.Г., Моллаева К.Ю. и др. Младенческая и детская форма митохондриальной миопатии с мутациями в гене *TK2* с фенотипом спинальной мышечной атрофии 5q: первые случаи в России // *Нервно-мышечные болезни*. — 2019. — Т. 9. — № 3. — С. 67–76. [Kurbatov SA, Tsygankova PG, Mollaeva KYu, et al. Infantile and early childhood onset of mitochondrial myopathy due to mutations in the *TK2* gene with a phenotype of spinal muscular atrophy 5q: the first cases in Russia. *Neuromuscular Diseases*. 2019;9(3):67–76. (In Russ).] doi: 10.17650/2222-8721-2019-9-3-57-76