



Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики

Ю.А. Шпилюкова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Юлия Александровна Шпилюкова jshpilyukova@gmail.com

Введение. Спинальная мышечная атрофия (СМА), сцепленная с хромосомой 5q, – аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутацией гена *SMN1*. Относительно более редкие формы СМА с дебютом во взрослом возрасте вызывают значительные диагностические трудности и приводят к выраженной задержке постановки диагноза. Доступная патогенетическая терапия СМА оказывает наибольший эффект при более раннем начале лечения, поэтому своевременная диагностика болезни значительно улучшает общий прогноз.

Цель исследования – оценить особенности диагностики взрослой формы СМА и обобщить первый опыт такой диагностики у российских пациентов.

Материалы и методы. Проанализированы архивные медицинские данные 50 взрослых пациентов с СМА, консультированных в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва).

Результаты. Проанализированы данные пациентов с СМА типа 2 ($n = 26$), типа 3 ($n = 21$) и типа 4 ($n = 3$). Время задержки постановки диагноза при СМА типа 2 составляет 35 (0–270) мес, при СМА типа 3 и 4 – 108 (0–408) мес. Диагноз СМА был первым диагнозом при СМА типа 2 в 69 % случаев, при СМА типа 3 и 4 – в 29 % случаев. Наиболее частым первым диагнозом у пациентов с СМА является миопатия – 52 % всех случаев с ошибочным диагнозом. Отмечена небольшая частота использования игольчатой электромиографии в процессе диагностики (1/3 случаев); в случаях ее использования это не ускорило постановку верного диагноза. Активность креатинфосфокиназы часто повышена у пациентов с СМА типа 3 и 4 по сравнению с СМА типа 2 ($p < 0,05$).

Выводы. Для уменьшения сроков задержки постановки правильного диагноза СМА и более раннего начала патогенетической терапии необходимы повышение информированности специалистов об особенностях диагностики заболевания и акцентирование их внимания на альтернативных ошибочных диагнозах, которые могут «маскировать» СМА у взрослых пациентов. Ключевым методом подтверждения диагноза является ДНК-тестирование.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, *SMN1*, диагностика, дифференциальный диагноз

Для цитирования: Шпилюкова Ю.А., Иллариошкин С.Н. Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):37–45. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45

Adult spinal muscular atrophy: problems of early diagnosis

Yu. A. Shpilyukova, S. N. Illarioshkin

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Yulia Aleksandrovna Shpilyukova jshpilyukova@gmail.com

Background. Spinal muscular atrophy (SMA) associated with chromosome 5q is an autosomal recessive neuromuscular disease caused by a mutation in the *SMN1* gene. Adult forms of SMA are relatively rarer and associated with significant diagnostic difficulties and pronounced delay in diagnosis. The available pathogenetic therapy for SMA has the greatest effect with an earlier start of treatment, so timely diagnosis of the disease significantly improves the overall prognosis.

Aim. To evaluate the features of diagnosis of the adult SMA and summarize the first experience of such diagnosis in Russian patients.

Materials and methods. We analyzed the archived medical records of 50 adult patients with SMA consulted at the Research Center of Neurology (Moscow).

Results. The data of patients with SMA type 2 ($n = 26$), SMA type 3 ($n = 21$), SMA type 4 ($n = 3$) were analyzed. The delay time for diagnosis in SMA type 2 is 35 (0–270) months, with SMA types 3 and 4 – 108 (0–408) months. The diagnosis of SMA was the first diagnosis in SMA type 2 in 69 % of cases, in SMA types 3 and 4 in 29 % of cases. The most common first diagnosis in patients with SMA is myopathy, accounting for 52 % of all misdiagnosed cases. A small percentage of the use of needle electromyography in the diagnostic process was noted (1/3 of cases); in cases of its use, this did not accelerate the correct diagnosis. Creatine phosphokinase activity is often elevated in patients with SMA types 3 and 4 compared with SMA type 2 ($p < 0.05$).

Conclusions. To reduce the delay in the correct diagnosis of SMA and earlier initiation of pathogenetic therapy, it is necessary to increase the awareness of specialists about the features of diagnosis the disease and focus on alternative erroneous diagnoses, among which adult patients with SMA may “hide”. The key to confirming the diagnosis is DNA testing.

Keywords: spinal muscular atrophy, *SMN1*, diagnosis, differential diagnosis

For citation: Shpilyukova Yu.A., Illarionovskiy S.N. Adult spinal muscular atrophy: problems of early diagnosis. *Nervno-myshchnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(4):37–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45

Введение

Аутосомно-рецессивная спинальная мышечная атрофия (СМА), сцепленная с хромосомой 5q, — орфанное нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутациями гена *SMN1* (Survival Motor Neuron — ген выживаемости мотонейрона) на длинном плече 5-й хромосомы. СМА встречается повсеместно с частотой 1 случай на 6–10 тыс. рожденных детей [1, 2]. Морфологической основой заболевания является прогрессирующая гибель двигательных нейронов передних рогов спинного мозга и ядер черепных нервов ствола мозга. Клинически это проявляется симметричными периферическими параличами и атрофией скелетной мускулатуры (в первую очередь проксимальных отделов конечностей), ее нейрогенной дегенерацией, нарушением двигательного развития, расстройствами ходьбы, кифосколиозом грудного и поясничного отделов позвоночника, в тяжелых случаях — нарушениями глотания и дыхания.

Спинальная мышечная атрофия характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений [3, 4]. В зависимости от возраста манифестации симптомов и темпа прогрессирования СМА принято подразделять на следующие клинические варианты (типы):

- тип 0 (внутриутробный, СМА с артрогриппозом). Наблюдаются плохое шевеление плода, резкая гипотония и дыхательные нарушения с самого рождения ребенка, диплегия лицевой мускулатуры, контрактуры коленных суставов и т. п., что обычно ведет к быстрой гибели;
- тип 1 (болезнь Верднига–Гофмана) — наиболее распространенный, составляет около 60 % всех случаев СМА, характеризуется дебютом двигательных симптомов в возрасте до 6 мес, развитием тяжелой генерализованной мышечной слабости и гипотонии, слабым криком и кашлем, нарушением основных этапов моторного развития; смерть наступает от дыхательных нарушений в возрасте до 2 лет;
- тип 2 (болезнь Дубовица) — дебют в 6–18 мес, ребенок может научиться самостоятельно сидеть, однако обычно не способен стоять или ходить без поддержки; пациенты при соответствующем уходе могут доживать до 2–3-го десятилетия жизни, но при этом имеет место тяжелая инвалидизация с прикованностью к креслу и невозможностью самообслуживания;

- тип 3 (юношеская форма, болезнь Кугельберга–Веландера) — дебют между 18 мес и 20 годами жизни, прогрессирование более медленное, с инвалидизацией в течение 20–40 лет;
- тип 4 (начало на 3–4-м десятилетии жизни) характеризует очень медленное течение, заболевание не влияет на продолжительность жизни, но приводит к трудностям с ходьбой и подъемом по лестнице после 50 лет.

Некоторые авторы основные типы СМА делят еще на подтипы (например, 2а, 2б и т. д.), отражающие более тонкие характеристики дебюта и прогрессирования нейродегенеративного процесса.

Гомозиготные мутации гена *SMN1* ведут к недостаточности его продукта — белка SMN, что является причиной нарушения нормальной программы формирования периферического нейромоторного аппарата и прогрессирующей гибели периферических двигательных нейронов [5, 6]. Типичной мутацией *SMN1* является делеция 7-го и 8-го экзонов гена [5]. В редких случаях у пациентов с СМА наблюдается компанунд-гетерозиготность по разным мутациям *SMN1*: в одном аллеле имеет место типичная делеция экзонов 7–8, а в другом — точечная мутация в кодирующей области гена [7]. Такое разнообразие возможных генетических дефектов добавляет вариабельности клинической манифестации заболевания.

В том же хромосомном локусе 5q13 более центрально по отношению к гену *SMN1* расположен его паралог — ген *SMN2*, который может быть представлен несколькими копиями (чаще всего от 1 до 5). Гены *SMN1* и *SMN2* различаются всего на пару нуклеотидов, и замена С/Т в 6-й позиции экзона 7 гена *SMN2* является ключевой, приводя к нарушению механизмов сплайсинга пре-мРНК гена, вырезанию экзона 7 и синтезу неполноценного белка [8, 9]. Тем не менее, несмотря на эту неблагоприятную нуклеотидную вариацию, с гена *SMN2* все же может синтезироваться небольшое число нормальных белковых молекул SMN, которые в определенной степени выполняют компенсаторную роль в случае тотальной инактивации мутантного гена *SMN1* [8]. Не случайно число копий *SMN2* (и, стало быть, общее количество синтезируемого с них белка SMN) во многих случаях коррелирует с тяжестью заболевания: при 4–5 копиях гена *SMN2* заболевание начинается в позднем возрасте (СМА типа 3 и 4) или даже может протекать бессимптомно, тогда как при

1–2 копиях *SMN2* обычно наблюдаются тяжелые ранние формы СМА (типа 1 и 2) [10, 11].

Исходя из рассмотренного молекулярного механизма, одним из привлекательных подходов к терапии СМА является влияние на сплайсинг гена *SMN2* с целью повышения эффективности транскрипции и увеличения синтеза с данного гена нормальных белковых молекул SMN [12]. Такой подход на практике может быть реализован 2 путями [12–15]:

- применение антисмысловых олигонуклеотидов, комплементарно взаимодействующих с целевым участком 7-го экзона пре-мРНК *SMN2* (препарат Нусинерсен, вводимый интратекально в процессе повторных люмбальных пункций);
- применение малых молекул, модифицирующих сплайсинг 7-го экзона *SMN2* (препарат Рисдиплам, который принимается внутрь ежедневно).

Для лечения СМА предложен также метод генной терапии с введением полноразмерной копии гена *SMN1* в мотонейроны с использованием в качестве вектора аденоассоциированного вируса 9-го типа (AVV9) (препарат Онасемноген абепарвовек для однократного внутривенного введения) [16]. Однако у взрослых пациентов этот метод лечения не рекомендован.

С учетом наиболее тяжелого прогноза с ранним фатальным исходом при острой форме СМА (СМА типа 1) модификаторы сплайсинга пре-мРНК *SMN2* в первую очередь стали активно изучаться именно на этой когорте пациентов. Больные СМА типа 2–4 впоследствии также были включены сначала в программу клинических исследований, а затем и в показания для применения при регистрации соответствующих препаратов.

Проведенные в разных центрах мира клинические исследования показали эффективность вышеуказанных подходов в лечении самых тяжелых категорий больных СМА типа 1 и 2 – было достигнуто увеличение как минимум в 2 раза бессобытийного периода (периода, в течение которого пациенты на фоне лечения не умерли и не были переведены на искусственную вентиляцию легких). При этом в терапевтических группах по сравнению с естественным течением болезни выросла доля больных, достигших ряда ранних моторных навыков – удерживания головы, способности сидеть и стоять и т. п. [17, 18]. Наиболее впечатляющие результаты имели место при максимально раннем, пресимптоматическом начале специфической терапии – такие пациенты уверенно достигали всех ключевых этапов моторного развития [17, 18].

Сложнее оценить результаты лечения СМА у пациентов взрослого возраста. Они обычно жалуются на ограничение подвижности и активности в повседневной жизни, общее плохое физическое самочувствие, повышенную утомляемость, эмоциональные проблемы, отсутствие социальной поддержки. И хотя у этой категории больных на фоне применения совре-

менных терапевтических стратегий описана определенная положительная динамика (улучшение самообслуживания, общего самочувствия и т. д.) [18], в целом подтверждение эффективности лечения тем или иным препаратом взрослых больных СМА требует проведения специальных клинических исследований с большим числом пациентов и длительными сроками наблюдения. Недавно были представлены результаты нескольких крупных исследований Нусинерсена у взрослых пациентов с СМА (главным образом СМА типа 2 и 3, суммарно более 250 пациентов), убедительно показавших благоприятное действие препарата в этой группе, в том числе у больных, получивших первую дозу препарата после 18 лет [19–21].

Появление в арсенале неврологов и в клинической практике препаратов, которые модифицируют сплайсинг пре-мРНК гена *SMN2* либо оказывают прямое генотерапевтическое воздействие, привело к изменению сложившихся представлений о традиционном делении СМА на разные типы и подтипы с их особенностями прогрессирования и прогноза [22]. Так, при назначении специфического лечения в ранней (в идеале – пресимптоматической) стадии болезнь может не развиваться вовсе, манифестировать в более поздние сроки либо протекать в более мягкой форме – это называется феноменом трансформации фенотипа СМА (например, трансформация СМА типа 1 в СМА типа 2). Стало реально возможным кардинальное влияние на естественное течение аутосомно-рецессивной 5q-ассоциированной СМА. Как уже было отмечено, наиболее значимо это сказалось на изменении прогноза жизни для пациентов с дебютом СМА в течение первых 6 мес жизни (СМА типа 1). Тем не менее больные СМА типа 2, при которой симптомы развиваются в возрасте от 6 мес жизни до 1,5 года, а также пациенты с более редкими типами 3 и 4, безусловно, также могут рассматриваться как целевые группы для получения лечения с использованием модификаторов сплайсинга пре-мРНК *SMN2* или других терапевтических подходов.

Диагностика СМА при манифестации симптоматики после первых нескольких лет жизни может вызывать серьезные затруднения. Это особенно справедливо для случаев с дебютом после 15 лет. Взрослые неврологи не столь хорошо знакомы со спецификой нейрогенетических болезней, часто встречающихся в педиатрической практике. Опыт показывает, что уровень знаний взрослых неврологов о проблеме СМА существенно ниже по сравнению с детскими неврологами. Кроме того, в педиатрии в диагностике и ведении пациентов с наследственной патологией в последнее время широкое распространение получил мультидисциплинарный подход, чего нельзя сказать о звене медицинской помощи взрослым пациентам [23, 24]. В неврологии взрослого возраста также есть ряд других проблем, осложняющих диагностику и ведение пациентов с СМА. В первую очередь это касается постановки задачи при

выполнении электромиографии (ЭМГ) и последующей корректной оценке ее результатов. Также немаловажно отсутствие релевантных клинических шкал для оценки состояния пациента с СМА. Основные международно признанные шкалы для СМА (такие как шкала Пенсильванского детского госпиталя SHOP-INTEND, модифицированная шкала больницы Хаммерсмит и др.) ориентированы на детей первых месяцев и лет жизни, и в них значительный удельный вес имеют этапы моторного развития ребенка, тогда как для взрослых пациентов эти критерии неприменимы. Таким образом, решение перечисленных выше проблем, повышение информированности и расширение возможностей неврологов в области диагностики СМА у пациентов взрослого возраста, масштабная образовательная деятельность среди работников здравоохранения, а также вопросы преемственности оказания помощи больным при переходе из-под педиатрического наблюдения во взрослое звено здравоохранения имеют первостепенное значение.

Нейрогенетическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН) на протяжении нескольких лет активно занимается проблемой диагностики и организацией оказания квалифицированной помощи взрослым пациентам с СМА типа 2, 3 и 4. Одной из задач является определение наиболее значимых аспектов, которые могут помочь в оптимизации процесса постановки диагноза СМА и, соответственно, своевременном назначении больным высокоэффективной таргетной терапии. Обобщение полученного опыта чрезвычайно важно для широкого круга врачей:

неврологов, реабилитологов, генетиков, специалистов в области лабораторной диагностики.

Цель исследования — оценить особенности диагностики взрослой формы СМА и обобщить первый опыт такой диагностики у российских пациентов.

Материалы и методы

Проанализированы медицинские данные 50 взрослых пациентов с СМА (возраст ≥ 18 лет), проходивших в ФГБНУ НЦН по направлению региональных специалистов или специалистов Центра врачебную комиссию по назначению этиопатогенетической терапии (Нусинерсена или Рисдиплама).

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов составил 31 ± 11 лет (разброс по возрасту 19–66 лет). Распределение по формам СМА: СМА типа 2 — 26 пациентов; СМА типа 3 — 21 пациент; СМА типа 4 — 3 пациента.

Общая характеристика обследованных пациентов и особенности процесса диагностики СМА представлены в табл. 1.

При СМА типа 2 средний возраст дебюта болезни составил 10 ± 4 мес (разброс 2–17 мес), средний возраст постановки диагноза — 45 ± 66 мес (разброс 8–288 мес), среднее время от момента появления первых симптомов до постановки правильного диагноза — 35 мес (разброс 0–270 мес). Таким образом, в реальной практике «стандартный» период времени, на протяжении которого при наличии четких клинических проявлений болезни СМА типа 2 не распознается врачами,

Таблица 1. Особенности диагностики спинальной мышечной атрофии у пациентов взрослого возраста

Table 1. Characteristics of adult spinal muscular atrophy diagnosis

Параметр Parameter	СМА типа 2 SMA type 2	СМА типа 3 и 4 SMA type 3 and 4
Возраст дебюта (разброс), мес Age of onset (range), months	10 ± 4 (2–17)	94 ± 71 (18–216)
Возраст постановки диагноза (разброс), мес Age of diagnosis (range), months	45 ± 66 (8–288)	203 ± 138 (24–600)
Задержка диагноза (разброс), мес Delay of diagnosis (range), months	35 ± 65 (0–270)	108 ± 106 (0–408)
Первый диагноз СМА, % SMA is the first diagnosis, %	70	29
Частота первичного выполнения ЭМГ при постановке диагноза, % Frequency of EMG in diagnosis SMA, %	36 (в остальных случаях уровень поражения и предполагаемый диагноз устанавливались клинически с последующей ДНК-диагностикой) 36 (in other cases the level of damage and presumptive diagnosis were based on clinical phenotype and followed DNA test)	35 (в остальных случаях уровень поражения и предполагаемый диагноз устанавливались клинически с последующей ДНК-диагностикой) 35 (in other cases the level of damage and presumptive diagnosis were based on clinical phenotype and followed DNA test)

Примечание. СМА — спинальная амиотрофия; ЭМГ — электромиография.

Note. SMA — spinal muscular atrophy; EMG — electromyography.

достигает 3 лет. В единичных случаях срок путаницы с диагнозом может превышать 2 десятилетия.

В 69,2 % случаев (18 больных) диагноз СМА был первым установленным неврологическим диагнозом — в этих случаях среднее время от манифестации первых симптомов до постановки диагноза составило 13 мес (разброс 0–72 мес). Из них в 61,1 % случаев (11 пациентов) правильный диагноз был установлен клинически (ЭМГ-отрицательная подгруппа; среднее время от манифестации симптомов до постановки диагноза — 7 мес, разброс — 0–25 мес), а в остальных 38,9 % случаев (7 пациентов) корректный первоначальный диагноз СМА был установлен после выполнения игольчатой ЭМГ (ЭМГ-положительная подгруппа; среднее время от манифестации симптомов до постановки диагноза — 19 мес, разброс — 3–172 мес). При тестировании по критерию Манна–Уитни различий между ЭМГ-положительной и ЭМГ-отрицательной подгруппами в сроках постановки диагноза СМА типа 2 не выявлено ($p = 0,1902$).

Отметим, что среди всех случаев СМА типа 2 ЭМГ на определенном этапе диагностического поиска использовалась в 34,6 % случаев (9 пациентов из 26). В целом при сравнении подгрупп пациентов с СМА типа 2, которым выполнялась ($n = 9$, средняя задержка диагноза — 40 мес) и не выполнялась ЭМГ ($n = 17$, средняя задержка постановки диагноза — 32 мес), достоверной разницы в сроках постановки диагноза не было ($p = 0,4354$).

У остальных 30,8 % пациентов с СМА типа 2 эта нозология не была первым диагностическим предположением и первым клиническим диагнозом, установленным у пациента. Из них в 19,2 % случаев (5 больных) первоначально выставлялся диагноз той или иной формы миопатии (среднее время до постановки диагноза — 87 мес, разброс — 9–206 мес); в оставшихся 11,6 % случаев (3 больных) выставлялся диагноз детского церебрального паралича, сколиоза, последствий прививки (задержка в постановке диагноза составила 32, 270 и 9 мес соответственно).

Во всех случаях окончательным подтверждением диагноза было выявление делеции 7-го экзона гена *SMN1* при молекулярно-генетическом тестировании.

При СМА типа 3 и 4 средний возраст дебюта составил 94 ± 71 мес (разброс 18–216 мес), средний возраст установления правильного диагноза — 203 ± 138 мес (разброс 24–600 мес), среднее время от момента манифестации симптомов до постановки правильного диагноза — 108 мес (разброс 0–408 мес).

В обследованной группе больных СМА типа 3 и 4 лишь в 29,1 % случаев (7 пациентов) диагноз СМА был первым установленным диагнозом (среднее время до постановки диагноза — 33 мес). Из них 2 случая СМА5q верифицированы специалистами амбулаторного звена ФГБНУ НЦН у пациентов, которые впервые обратились за консультацией без какого-либо ранее

установленного диагноза, причем один из них, несмотря на более чем 30-летнее (!) течение болезни, никогда за медицинской помощью не обращался, так как клинические проявления заболевания были крайне мягкими.

В остальных случаях группы СМА типа 3 и 4 (17 пациентов) больным первоначально были установлены такие диагнозы, как миопатия или разные варианты прогрессирующих мышечных дистрофий, сколиоз или другие ортопедические проблемы, болезнь двигательного нейрона, полинейропатия, болезнь Фридрейха, гепатолентикулярная дегенерация (табл. 2). Среднее время до постановки диагноза СМА в данных случаях составило 152 мес.

Таблица 2. Наиболее типичные некорректные диагнозы, выставленные пациентам со спинальной мышечной атрофией ($n = 25$)

Table 2. The most common misdiagnoses of adult spinal muscular atrophy patients ($n = 25$)

Диагноз Diagnosis	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Миопатия (в том числе прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, Беккера, Эрба–Рота и др.) Myopathy (including Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, Erb–Roth muscular dystrophy, etc.)	13 (52,0)
Сколиоз («нарушение осанки») Scoliosis (“posture disorder”)	2 (8,0)
Болезнь двигательного нейрона Motor neuron disease	2 (8,0)
Полинейропатия Polyneuropathy	2 (8,0)
Болезнь Фридрейха Friedreich disease	2 (8,0)
Последствия прививки (нейроинфекции) Consequence of vaccination (neuro-infection)	1 (4,0)
Детский церебральный паралич Cerebral palsy	1 (4,0)
Гепатолентикулярная дегенерация Hepatolenticular degeneration	1 (4,0)
Миотоническая дистрофия Myotonic dystrophy	1 (4,0)

Среди всех пациентов с СМА типа 3 и 4 первично для верификации уровня поражения при обследовании ЭМГ выполнена только в 37,5 % случаев. При этом при сравнении подгрупп пациентов, которым выполнялась ($n = 9$, средняя задержка в постановке диагноза — 132 мес) и не выполнялась ЭМГ ($n = 15$, средняя задержка диагноза — 81 мес), не выявлено статистически

значимых различий в сроках задержки постановки верного диагноза ($p = 0,06876$).

Ввиду исключительной редкости наблюдения целесообразно отдельно описать 3 наших пациентов с СМА типа 4, возраст которых на данный момент превышает 60 лет. Первые клинические проявления отмечены в возрасте около 20 лет — например, трудности при подъеме из положения на корточках или повышенная утомляемость в ногах; первое время это расценивалось как «особенность» развития и не привлекало большого внимания, вследствие чего пациенты более 15–20 лет не обращались за медицинской помощью и вели практически обычный образ жизни (семья, профессиональная карьера и т. д.). Нарастание выраженности симптоматики и инвалидизации происходило чрезвычайно медленно, и все трое до сих пор сохраняют способность к самостоятельной ходьбе.

Как и у пациентов с СМА типа 2, во всех случаях СМА типа 3 и 4 окончательным подтверждением диагноза было выявление делеции 7-го экзона гена *SMN1* при молекулярно-генетическом тестировании. Следует отметить, что генетическое тестирование также может быть источником диагностических ошибок, если специалист, направляющий пациента на исследование, недостаточно уверенно ориентируется в современных методах ДНК-диагностики, типах мутаций и возможностях их верификации с помощью тех или иных технологий. Так, в отдельных случаях из собранной нами когорты больных СМА типа 3 пациенты, согласно медицинским документам, были направлены на ДНК-диагностику (т. е. врач предположил наличие генетического нервно-мышечного заболевания), но при этом исследование было проведено с использованием таргетной панели для массового параллельного секвенирования, которая в принципе не выявляет делеции экзонов и ориентирована лишь на диагностику точечных мутаций [25]. Поэтому делеция 7-го экзона гена *SMN1* в этих случаях долгое время оставалась недиагностированной, несмотря на формальное прохождение процедуры ДНК-диагностики с медико-генетическим консультированием.

Определение уровня креатинфосфокиназы (КФК) не всегда входило в стандартные протоколы обследований пациентов с вышеуказанными типами СМА, и в большинстве случаев данный показатель не использовался при постановке диагноза. Таким образом, соответствующие данные доступны для небольшого числа пациентов (СМА типа 2 — 9 пациентов, СМА типа 3 и 4 — 12 пациентов). При этом обращает на себя внимание частое повышение активности КФК в 2–8 раз от верхней границы нормы у обследованных пациентов с СМА типа 3 и 4 по сравнению с больными СМА типа 2, у которых анализируемый параметр оставался в пределах нормы. При сравнении данных различий по критерию Манна–Уитни выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$). Таким образом, повышение

активности КФК у пациентов с СМА типа 3 и 4 может быть расценено как признак первично-мышечного заболевания, что влияет на мнение врача и является причиной задержки постановки правильного диагноза. В этих случаях возрастает роль игольчатой ЭМГ.

При сравнении сроков задержки в постановке диагноза между группами СМА типа 2 и СМА типа 3 и 4 с использованием критерия Манна–Уитни выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$): при СМА типа 3 и 4 задержка в постановке правильного диагноза была достоверно больше (см. табл. 1). У этих пациентов чаще всего в дебюте ставился диагноз миопатии, но при этом ЭМГ в обосновании диагноза использовалась лишь в 1/3 случаев. Кроме того, часто исследование выполнялось в недостаточном объеме или не отвечало необходимой постановке задачи. Например, выполнялась стимуляционная электронейромиография для исключения полинейропатии без указания о необходимости проведения игольчатой ЭМГ для верификации переднерогового поражения.

Приведем примеры диагностики СМА с поздним началом.

Клинический случай 1

*Пациент, 26 лет. Жалобы на слабость в проксимальных отделах ног, тяжесть в ногах, больше справа. Начало болезни с 18 лет, когда появилась и стала нарастать слабость и тяжесть в ногах, симптоматика постепенно прогрессирует, с 23 лет стало трудно вставать со стула. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника выявлена умеренная атрофия паравертебральных мышц. Двукратное исследование активности КФК в крови за 2 мес до и непосредственно перед визитом выявило персистирующее ее повышение до 601 и 605 Ед/л. Уровень тиреотропного гормона в крови в норме. МРТ головного мозга — без существенных изменений. Семейный анамнез без особенностей. Направлен в клинику ФГБНУ НЦН с диагнозом миопатии. При осмотре выявлен проксимальный вялый тетрапарез (сила мышц проксимальных отделов рук — 4,0–4,5 балла, сила проксимальных отделов ног — 2,5–3,0 балла), пациент встает со стула, используя приемы Говерса, «миопатическая походка»; снижены глубокие рефлексы, постуральный тремор рук. Исследование активности альфа-глюкозидазы по сухим пятнам крови исключило болезнь Помпе. ЭМГ игольчатый электродом выявила генерализованный переднероговой процесс. При последующей ДНК-диагностике выявлена гомозиготная делеция 7–8-го экзона гена *SMN1*.*

Данный случай показывает, что клиническая картина и повышение активности КФК в 3 раза, будучи неспецифическим признаком, могут приводить к ошибочному диагнозу миопатии, и без выполнения игольчатой ЭМГ с последующим направлением на молекулярно-генетическое тестирование установление правильного диагноза может занять многие годы.

Клинический случай 2

Пациент, 25 лет. Начало болезни в возрасте 20 лет, когда появилась слабость в левой руке. При МРТ шейного отдела позвоночника в 21 год выявлены признаки остеохондроза без грыжевых проявлений на фоне исходно относительно узкого позвоночного канала. На стимуляционной электронейромиографии описаны признаки туннельной невропатии локтевого нерва в кубитальном канале слева. В течение последующих нескольких месяцев стал отмечать атрофию мышц в области предплечья слева. Через 4 года после дебюта выполнена игольчатая ЭМГ, выявлена перестройка потенциалов двигательных единиц по нейрогенному типу в миотомах С6–С8 с 2 сторон, при наличии минимальной денервационной активности в мышцах кисти. На основании данных электрофизиологического исследования заподозрена СМА. При ДНК-диагностике делеция 7–8-го экзона гена SMN1 не выявлена. Направлен на консультацию в ФГБНУ НЦН для уточнения диагноза. При неврологическом осмотре выявлены снижение мышечной силы до 4,0–4,5 балла и мышечные гипотрофии в дистальных отделах левой руки, снижение глубоких рефлексов в руках и их повышение в ногах с расширением рефлексогенных зон. С учетом типичной клинической картины (соответствует поражению на шейном уровне спинного мозга, асимметрия симптомов, молодой возраст пациента, узкий позвоночный канал по данным ранее выполненной МРТ шейного отдела позвоночника) высказано предположение о болезни Хираяма. Пациент направлен на МРТ шейного отдела позвоночника с функциональными пробами (максимальное сгибание

головы вперед). При МРТ интрамедуллярно на уровне С5–С7 позвонков выявлены зоны с ровными четкими контурами повышенной интенсивности сигнала в режиме T2. При максимальном сгибании на уровне шейного отдела позвоночника выявляются усиление кифоза на уровне С5–С7 позвонков, выраженное расширение эпидурального пространства и компрессия дурального пространства и спинного мозга на уровне С5–С7 позвонков; наблюдается смещение спинного мозга кпереди на уровне С5–С7 позвонков, переднее ликворное пространство не визуализируется (см. рисунок). Таким образом, выявленные при МРТ изменения соответствуют мономelicкой амиотрофии (болезни Хираяма).

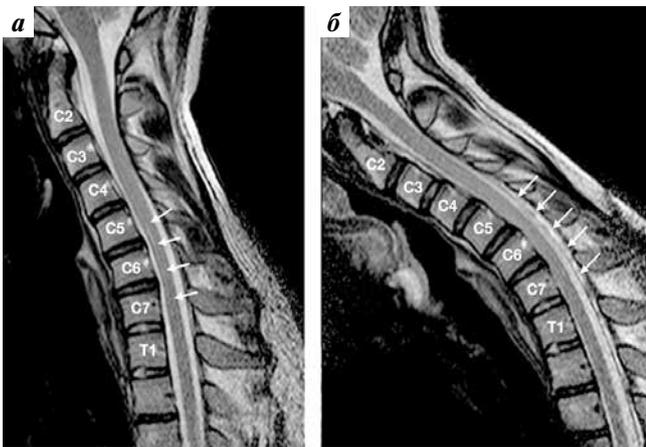
Данный случай демонстрирует необходимость внимательной оценки всех компонентов клинического синдрома: у пациента с признаками асимметричного переднерогового процесса на шейном уровне имелся пирамидный синдром в ногах, что не характерно для СМА и четко указывает на 1 уровень поражения (шейный). В такой ситуации необходимо особенно внимательно относиться к молодым пациентам, у которых вероятность манифестации непрогрессирующего заболевания – болезни Хираяма – особенно велика.

Выводы

Проведенный нами анализ позволяет сделать несколько важных выводов.

В рамках непрерывного медицинского последипломного образования необходима системная работа, направленная на повышение квалификации взрослых неврологов по проблемам генетически обусловленных нервно-мышечных заболеваний. Диагностика СМА у взрослых пациентов имеет ряд сложностей, связанных с особенностями клинических проявлений поздних форм заболевания, которые в значительной степени отличаются от классических описаний СМА в руководствах, учебниках и справочниках. Важно распространять и пропагандировать опыт диагностики взрослых форм СМА, полученный в центрах экспертизы (в институтах, ведущих клиниках, на профильных кафедрах страны).

Наиболее частым первым диагнозом, который ошибочно выставляется пациентам с СМА, является миопатия (в широком понимании этого термина, т. е. включая различные варианты прогрессирующих мышечных дистрофий, врожденных и митохондриальных миопатий и т. д.). По данным ФГБНУ НЦН, миопатия определяется более чем в половине всех случаев неверных диагнозов. Такой ошибочной диагностике, по нашим наблюдениям, способствуют нередко наблюдаемое у пациентов с СМА типа 3 и 4 умеренное повышение активности КФК в крови (высокая активность сывороточной КФК является типичным признаком первичного повреждения мышечного волокна и наблюдается в первую очередь при миопатиях). Таким образом, определение активности КФК не должно



Магнитно-резонансная томография шейного отдела спинного мозга пациента с болезнью Хираяма (T2): а – нейтральное положение: истончение спинного мозга на уровне С5–С7, гиперинтенсивный сигнал на уровне С5–С7; б – положение максимального сгибания: выраженное расширение эпидурального пространства и компрессия дурального пространства и спинного мозга на уровне С5–С7, переднее ликворное пространство не визуализируется

Cervical magnetic resonance imaging of patient with Hirayama disease (T2): a – neutral position: thinning of the spinal cord at the level of C5–C7, hyperintense signal at the level of C5–C7; б – high flexion: pronounced expansion of the epidural space and compression of the dural space and spinal cord at the level of C5–C7, the anterior cerebrospinal fluid space is not visualized

входить в обязательный диагностический алгоритм при подозрении на СМА.

К числу других наиболее типичных ошибочных диагнозов у пациентов с СМА типа 2, 3 и 4 относятся ортопедические заболевания, полиневропатии, болезнь Фридрейха и болезнь двигательного нейрона. По-видимому, целесообразно обсуждать с профильными клиниками и органами здравоохранения возможность организации и проведения на местах активной целенаправленной переоценки клинического состояния пациентов с указанными диагнозами, в том числе с использованием всех современных исследовательских технологий. Выявление среди них больных СМА (такая вероятность представляется достаточно реальной) позволит не только исправить диагностическую ошибку, но и (что важнее) как можно быстрее назначить нозомодифицирующую жизнесохраняющую терапию.

Наш опыт не показал значимой роли ЭМГ в ускорении диагностики СМА типа 2, 3 и 4. Более того, диагноз в ЭМГ-отрицательной подгруппе устанавливался даже быстрее, чем в ЭМГ-положительной. Иными словами, при возникшем клиническом подозрении на СМА диагноз быстро подтверждался генетически (без необходимости привлечения ЭМГ); напротив, в более сложных случаях СМА могла долго оставаться клинически нераспознанной, и пациенты поступали на ЭМГ и затем на ДНК-анализ достаточно поздно (в результате длительного диагностического поиска). Характерно, что в нашей серии наблюдений у взрослых пациентов с разными типами СМА на ЭМГ за долгое время из общей группы было направлено лишь около 1/3 пациентов. Частично такое отношение к ЭМГ у практических врачей можно связать с недостаточным числом квалифицированных центров и плохой доступностью грамотных специалистов в этой сложной области. Такое предположение подтверждается тем, что, согласно нашим данным, нередко ЭМГ у больных СМА проводилась и интерпретировалась не вполне корректно. Следовательно, оптимизация диагностики СМА

предполагает совершенствование знаний о данной патологии и соответствующих практических навыков не только неврологов, но и клинических электрофизиологов (специалистов в области функциональной диагностики).

Решающим методом, окончательно подтверждающим диагноз любой клинической формы СМА, в том числе и у пациентов взрослого возраста, является ДНК-исследование с выявлением типичной делеции 7-го экзона гена *SMN1*. Однако опыт показывает, что некорректно выбранный метод ДНК-диагностики может не просто оказаться неинформативным и, по существу, бесполезным, но и увести в сторону от правильного диагноза на долгие годы. При направлении пациента в специализированную молекулярно-генетическую лабораторию необходимо четко сформулировать подозрение на СМА, поскольку наиболее распространенные сегодня методы массового параллельного секвенирования (панельное, экзомное секвенирование) не позволяют обнаружить экзомные перестройки. Для корректной диагностики делеции 7-го экзона гена *SMN1* необходимо применение специальных методик, таких как MLPA-анализ с панелью на *SMN*-экзоны (этот метод представляется предпочтительным в силу относительной простоты и возможности одновременно оценить дозу «модифицирующего» гена *SMN2*) либо методы таргетного количественного анализа (полимеразная цепная реакция в реальном времени).

С учетом вышесказанного очевидной становится задача создания в разных регионах страны специализированных консультативных и лечебно-диагностических центров (кабинетов) СМА, на базе которых квалифицированные и обученные неврологи, реабилитологи, педиатры, генетики могли бы оказывать все виды высококвалифицированной помощи пациентам с СМА и членам их семей. Это позволит принципиально улучшить как диагностику, так и лечение СМА, включая оптимизацию экономической модели назначения эффективной, но дорогостоящей терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Emery A.E.H. Population frequencies of inherited neuromuscular disease — a world survey. *Neuromusc Disord* 1991;1:19–29. DOI: 10.1016/0960-8966(91)90039-u
2. International SMA Consortium. Meeting report: International SMA Consortium Meeting. *Neuromusc Disord* 1992;2:423–8. DOI: 10.1016/S0960-8966(06)80015-5
3. Lunn M.R., Wang C.H. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008;371:2120–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60921–6
4. Oskoui M., Darras B.T., De Vivo D.C. Spinal muscular atrophy: 125 years later and on the verge of a cure. In: *Spinal muscular atrophy. Disease mechanisms and therapy*. 1st edn. London: Academic Press, 2017. Pp. 3–17. DOI: 10.1016/B978-0-12-803685-3.00001-X
5. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
6. Burghes A.H.M., Beattie C.E. Spinal muscular atrophy: why do low levels of SMN make motor neurons sick? *Nat Rev Neurosci* 2009;10:597–609. DOI: 10.1038/nrn2670
7. Bussaglia E., Clermont O., Tizzano E. et al. A frame-shift deletion in the survival motor neuron gene in Spanish spinal muscular atrophy patients. *Nat Genet* 1995;11:335–7. DOI: 10.1038/ng1195-335
8. Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J. et al. A single nucleotide in the *SMN* gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6307–11. DOI: 10.1073/pnas.96.11.6307
9. Monani U.R., Lorson C.L., Parsons D.W. et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the *SMA* gene *SMN1* from the copy gene *SMN2*. *Hum Mol Genet* 1999;8:1177–83. DOI: 10.1093/hmg/8.7.1177

10. Wadman R.I., Stam M., Gijzen M. et al. Association of motor milestones, *SMN2* copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0–4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:365–7. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314292
11. Calucho M., Bernal S., Alias L. 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;28:208–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.01.003
12. Parente V., Corti S. Advances in spinal muscular atrophy therapeutics. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1–13. DOI: 10.1177/1756285618754501
13. Neil E.E., Bisaccia E.K. Nusinersen: A novel antisense oligonucleotide for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2019;24:194–203. DOI: 10.5863/1551-6776-24.3.194
14. Finkel R.S., Schara-Schmidt U., Hagenacker T. Editorial: Spinal muscular atrophy: evolutions and revolutions of modern therapy. *Front Neurol* 2020;11:783. DOI: 10.3389/fneur.2020.00783
15. Dhillon S. Risdipram: first approval. *Drugs* 2020;80:1853–8. DOI: 10.1007/s40265-020-01410-z
16. Al-Zaidy S.A., Mendell J.R. From clinical trials to clinical practice: practical considerations for gene replacement therapy in SMA type 1. *Pediatr Neurol* 2019;100:3–11. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007
17. Messina S., Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: positive results and new challenges. *J Clin Med* 2020;9:2222. DOI: 10.3390/jcm9072222
18. Ramdas S., Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. *Exp Opin Pharmacother* 2020;21:307–15. DOI: 10.1080/14656566.2019.1704732
19. Maggi L., Bello L., Bonanno S. et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:1166–74. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323822
20. Hagenacker T., Wurster C.D., Günther R. et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19:317–25. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30037-5
21. Duong T., Wolford C., McDermott M.P. et al. Nusinersen treatment in adults with spinal muscular atrophy. *Neurol Clin Practice* 2021;11(3):e317–e327. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000001033
22. Chen T.H. New and developing therapies in spinal muscular atrophy: from genotype to phenotype to treatment and where do we stand? *Int J Mol Sci* 2020;21:3297. DOI: 10.3390/ijms21093297
23. Wan H.W.Y., Carey K.A., D’Silva A. et al. Health, wellbeing and lived experiences of adults with SMA: A scoping systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:70. DOI: 10.1186/s13023-020-1339-3
24. Davies H., Rennick J., Majnemer A. Transition from pediatric to adult health care for young adults with neurological disorders: parental perspectives. *Can J Neurosci Nurs* 2011;33(2):32–39.
25. Marques Matos C., Alonso I., Leão M. Diagnostic capabilities of next-generation sequencing in relation to neurological disorders. *J Clin Neurosci* 2019;67:14–8. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.06.041

Вклад авторов

Ю.А. Шпилюкова: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
С.Н. Иллариошкин: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи.

Authors' contributions

Yu.A. Shpilyukova: study design, data collection, data analysis, writing the article;
S.N. Illarioshkin: study concept and design, data analysis, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.А. Шпилюкова / Yu.A. Shpilyukova: <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>
С.Н. Иллариошкин / S.N. Illarioshkin: <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.