



Критерии диагностики спинальной мышечной атрофии 5q

И. В. Шаркова, Е. Л. Дадали, С. С. Никитин

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова» Минобрнауки России;
Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Инна Валентиновна Шаркова sharkova-inna@rambler.ru

Введение. Разнообразие фенотипических проявлений спинальной мышечной атрофии 5q (5qCMA) является причиной затруднения диагностики болезни и задержки диагноза, что сегодня имеет особое значение в связи с появлением новых этиопатогенетических терапевтических возможностей.

Цель работы – определение основных клинических проявлений и симптомов, характерных для 5qCMA с дебютом в разных возрастных периодах, и разработка алгоритма, способного помочь в принятии решений относительно необходимости тестирования гена *SMN1* врачами первичного звена и стационаров.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова» с подтвержденным диагнозом 5qCMA.

Результаты. В исследование включены данные 315 больных, из них 173 – с I типом, 95 и 47 – со II и III типами 5qCMA. Во всех случаях проанализированы наличие и диагностическая значимость 27 признаков и симптомов в зависимости от возраста манифестации болезни. Предпринята попытка выделения основных симптомов, которые являются основанием для обязательного исключения 5qCMA молекулярно-генетическими методами у пациентов с дебютом болезни до и после 18 мес жизни.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, 5qCMA, ген *SMN1*, алгоритм диагностики

Для цитирования: Шаркова И. В., Дадали Е. Л., Никитин С. С. Критерии диагностики спинальной мышечной атрофии 5q. Нервно-мышечные болезни 2021;11(3):37–44. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-37-44.

Diagnostic criteria for spinal muscular atrophy 5q

I. V. Sharkova, E. L. Dadali, S. S. Nikitin

Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Inna Valentinovna Sharkova sharkova-inna@rambler.ru

Background. The variety of phenotypic manifestations of spinal muscular atrophy 5q (5qCMA) is the reason for the difficulty in diagnosing and delaying the diagnosis, which is of particular importance today due to the emergence of new etiopathogenetic therapeutic possibilities.

Objective: determination of the main clinical features and symptoms of 5qCMA with onset at different age periods, and the development of an algorithm that can help in making decisions regarding the need for testing the *SMN1* gene by primary care and hospital doctors.

Materials and methods. A retrospective analysis of the case histories of patients observed at the Research Center of Medical Genetics with a confirmed diagnosis of 5qCMA was carried out.

Results. The study included data from 315 patients, including: 173 with type I, 95 and 47 with types II and III 5qCMA. In all cases, the presence and diagnostic significance of 27 signs and symptoms were analyzed, depending on the age of disease manifestation. An attempt was made to isolate the main symptoms, which are the basis for the mandatory exclusion of 5qCMA by molecular genetic methods in patients with the onset of the disease before and after 18 months of life.

Key words: spinal muscular atrophy, 5qCMA, *SMN1* gene, diagnostic algorithm

For citation: Sharkova I. V., Dadali E. L., Nikitin S. S. Diagnostic criteria for spinal muscular atrophy 5q. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2021;11(3):37–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-37-44.

Введение

Спинальные мышечные атрофии (СМА) — группа нервно-мышечных болезней, характеризующихся прогрессирующей слабостью и атрофией мышц вследствие дегенерации клеток передних рогов спинного мозга и моторных ядер в нижней части ствола мозга [1, 2]. К настоящему времени идентифицировано несколько десятков генов, ответственных за развитие СМА с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и сцепленным с X-хромосомой типами наследования и различной топографией мышечного поражения (проксимальные, дистальные и бульбоспинальные) [3–5].

Самым распространенным вариантом является аутосомно-рецессивная проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (5qСМА), обусловленная мутациями в гене *SMN1*, локализованном на длинном плече хромосомы 5 [6, 7]. В зависимости от возраста манифестации болезни и максимально достигаемой двигательной функции выделяют 5 типов 5qСМА. Тип 0 характеризуется снижением внутриутробной двигательной активности плода, диффузной мышечной гипотонией, контрактурами крупных суставов при рождении и ранним летальным исходом вследствие нарастающей дыхательной недостаточности. Тип I дебютирует в сроки от 3 до 6 мес жизни. Пациенты могут удерживать голову, но не способны самостоятельно садиться. При II типе признаки болезни появляются в период от 6 до 18 мес жизни, дети могут самостоятельно садиться и сидеть, но не приобретают способность к самостоятельной ходьбе. Пациенты с III типом 5qСМА могут самостоятельно ходить, а возраст дебюта заболевания варьирует в широком диапазоне — от 18 мес до 20 лет. В связи с широким диапазоном манифестации 5qСМА III типа некоторые авторы предлагают выделять 3 подтипа: IIIa (дебют в возрасте от 18 мес до 3 лет), IIIb (дебют в возрасте от 3 до 12 лет) и IIIc (манифестация после 12 лет) [2, 8–14]. Тип IV характеризуется появлением первых симптомов болезни после 30 лет. Большинство исследователей единодушны во мнении, что, несмотря на наличие типичных клинических особенностей 5qСМА, диагностический процесс по-прежнему вызывает трудности, что приводит к задержке установления правильного диагноза, особенно в младенческом возрасте [15, 16]. Вместе с тем ранняя диагностика заболевания приобретает особую актуальность в связи с появлением в последние годы новых этиопатогенетических методов лечения, эффективность которых зависит от максимально раннего назначения терапии.

Целью настоящего исследования является выделение симптомов 5qСМА I–III типа, которые для врача первичного звена и стационаров являются основанием заподозрить наличие заболевания и направить пациента на молекулярно-генетическое исследование для поиска мутации в гене *SMN1*.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ неврологического статуса по историям болезни 315 пациентов, находящихся под наблюдением в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с подтвержденным диагнозом 5qСМА в период с 1991 г. по настоящее время. Также обращали внимание на уровень креатинфосфокиназы.

Результаты и обсуждение

В представленной выборке были сформированы 3 группы пациентов с 5qСМА. I тип 5qСМА диагностирован у 173 (54,9 %), II — у 95 (30,2 %), III — у 47 (14,9 %) пациентов.

При оценке данных неврологического осмотра нами выделены 27 симптомов, диагностическая значимость которых оценивалась по их наличию или отсутствию у пациентов с разным возрастом дебюта болезни (табл. 1). Для последующего анализа выделенных признаков пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от возраста дебюта заболевания: до 18 мес и после 18 мес жизни, в каждой из которых проводился анализ встречаемости выбранных симптомов. Для упрощения клинической диагностики использована оценка в баллах, присвоенных каждому из выделенных симптомов [17–20].

При дебюте болезни до 18 мес мы выделили 9 признаков, характерных для 5qСМА: 5 основных и 4 дополнительных. В группе пациентов с дебютом заболевания после 18 мес выделено 6 основных и 4 дополнительных признака. Каждому признаку было присвоено значение в баллах от 0,25 до 2 (табл. 2).

Показано, что наиболее значимыми признаками 5qСМА с дебютом в возрасте до 18 мес жизни являются диффузная мышечная гипотония (особенно прогрессирующая), фасцикуляции языка, постуральный тремор пальцев рук или тремор пальцев вытянутых рук (оценивается при попытке ребенка потянуться за игрушкой, если это возможно), в связи с чем каждому из описанных симптомов присвоено по 2 балла. Снижение или отсутствие сухожильных рефлексов с рук и ног, ночная гиповентиляция/апноэ сна, слабый плач и крик, а также парадоксальное дыхание оценивались в 1 балл. Схема оценки состояния пациентов с дебютом болезни до возраста 18 мес представлена на рис. 1.

В случае, если у пациента с дебютом болезни в возрасте до 18 мес сумма баллов по признакам, перечисленным в графах «основные» и «дополнительные» (см. табл. 2, рис. 1), составляет не менее 5, генетическое тестирование гена *SMN1* является обязательным.

Характерными особенностями клинической картины, выявленными у пациентов с дебютом 5qСМА после 18 мес жизни, особенно у пациентов юношеского и взрослого возраста, являются диффузная мышечная гипотония с преимущественным поражением проксимальных отделов ног и тазового пояса, фасцикуляции

Таблица 1. Клинические признаки и симптомы, выявленные у пациентов с 5qCMA при ретроспективном анализе (n = 315)

Table 1. Clinical signs and symptoms identified in patients with 5qCMA in retrospective analysis (n = 315)

Симптомы и признаки Symptoms and signs	Возраст манифестации Age of manifestation		
	До 6 мес Before 6 months	От 6 до 18 мес From 6 up to 18 months	От 18 мес до 20 лет From 18 months to 20 years
Седловидная деформация грудной клетки Saddle chest deformity	+	±	—
Слабый плач и крик Weak crying and screaming	+	±	—
Частое дыхание Rapid breathing	+	±	—
Втяжение уступчивых мест грудной клетки на вдохе и выпячивание живота Retraction of the compliant areas of the chest during inspiration and protrusion of the abdomen	+	±	—
Трудности вскармливания (плохо сосет и глотает) Feeding difficulties (sucking and swallowing poorly)	+	±	—
Фасцикуляции/тремор языка Fasciculations/tremors of the tongue	+	+	+
Тремор подбородка Chin tremor	±	±	—
Постуральный тремор пальцев рук (чаще всего 4–5) Postural tremor of the fingers (most often 4–5)	+	+	+
Снижение спонтанной двигательной активности Decreased spontaneous motor activity	±	—	—
Контрактуры Contractures	+	+	±
Отсутствие сухожильных рефлексов Lack of tendon reflexes	+	+	±
Диффузная мышечная гипотония (прогрессирующая) Diffuse muscle hypotonia (progressive)	++	++	++
Слабость мышц лица и разгибателей шеи Weakness of the muscles of the face and extensors of the neck	±	±	—
Не переворачивается на живот/спину самостоятельно Does not roll over on its own/on its back	+	—	—
Не сидит без поддержки Doesn't sit without support	+	—	—
Не стоит даже с опорой Not even standing with support	+	±	—
Не ходит Does not go	+	+	—
Сколиоз Scoliosis	—	+	±
Преимущественная слабость мышц проксимальных отделов ног Primary muscle weakness in the proximal legs	+	+	+
Трудно подниматься по лестнице и с корточек Difficulty climbing stairs and squatting	НД ND	НД ND	+
Частые падения, трудности при беге Frequent falls, difficulty running	НД ND	НД ND	+
Не ходит на пятках при отсутствии нарушений чувствительности и координации Does not walk on heels in the absence of sensory disturbances and coordination	НД ND	НД ND	+
Тремор пальцев вытянутых рук при отсутствии нарушений чувствительности и координации Tremor of fingers of outstretched arms in the absence of sensory disturbances and coordination	НД ND	+	+

Окончание таблицы 1

End of table 1

Симптомы и признаки Symptoms and signs	Возраст манифестации Age of manifestation		
	До 6 мес Before 6 months	От 6 до 18 мес From 6 up to 18 months	От 18 мес до 20 лет From 18 months to 20 years
Псевдогипертрофии икроножных мышц Pseudohypertrophy of the calf muscles	–	–	±
Повышение уровня креатинфосфокиназы (умеренное) Increase in creatine phosphokinase (moderate)	–	–	±
Фасцикуляции в скелетных мышцах Fasciculations in skeletal muscle	±	±	+
Ночная гиповентиляция и/или апноэ сна* Nocturnal hypoventilation and/or sleep apnea*	+	+	+

Примечание. «+» – признак или симптом есть у всех больных; «–» – признака или симптома нет ни у одного больного; «±» – признак или симптом встречается не у всех больных; *признак добавлен как обязательный при инструментальном обследовании на основании данных литературы; НД – нет данных.

Note. «+» – a sign or symptom is present in all patients; «–» – no patient has a sign or symptom; «±» – a sign or symptom does not occur in all patients; *the feature was added as a mandatory one for instrumental examination based on the literature data; ND – no data.

Таблица 2. Основные и дополнительные клинические признаки у пациентов с 5qСМА с дебютом в возрасте до 18 мес (n = 268)

Table 2. Main and additional clinical signs in patients with 5qCMA with debut before the age of 18 months (n = 268)

Клинические признаки и симптомы Symptoms and clinical signs	Баллы Points
Основные Main	
Диффузная мышечная гипотония Diffuse muscle hypotonia	2
Задержка моторного развития и/или регресс моторных навыков Delayed motor development and/or regression of motor skills	2
Отсутствие сухожильных рефлексов Lack of tendon reflexes	1
Фасцикуляции языка Fasciculation of the tongue	2
Постуральный тремор/тремор пальцев вытянутых рук Postural tremor/tremor of fingers of outstretched arms	2
Дополнительные Additional	
Ночная гиповентиляция/апноэ сна Nocturnal hypoventilation/sleep apnea	1
Седловидная деформация грудной клетки Saddle chest deformity	1
Слабый плач и крик Weak crying and screaming	1
Парадоксальное дыхание с втяжением уступчивых мест грудной клетки и выпячиванием живота Paradoxical breathing with retraction of the compliant regions of the chest and protrusion of the abdomen	1

языка и/или других групп мышц и тремор пальцев вытянутых рук (при отсутствии нарушений чувствительности и координации). Этим признакам присвоено значение в 2 балла (табл. 3). В ряде случаев у пациентов с манифестацией болезни после 18 мес жизни отмечались псевдогипертрофии икроножных мышц и повышение уровня сывороточной креатинфосфокиназы (до 2000 Ед/л, а в 1 случае даже до 5600 Ед/л). Как правило, эти пациенты были направлены на консультацию генетика с диагнозом миопатии Дюшенна/Беккера. Схема клинической диагностики пациентов с манифестацией симптомов болезни после 18-месячного возраста представлена на рис. 2.

Необходимо отметить важность оценки наличия у пациента гиповентиляции/апноэ сна, которая может быть ранним признаком болезни [21–24]. В связи с этим при сборе анамнеза рекомендуется уточнить наличие таких симптомов гиповентиляции, как храп, частые пробуждения во сне, утренняя головная боль и сонливость в течение дня.

Таким образом, выявлен ряд клинических признаков, которые отмечены у всех пациентов с 5qСМА независимо от возраста манифестации болезни, а также отдельные симптомы, которые обнаруживались у пациентов с манифестацией болезни в младенческом и более позднем возрасте, что необходимо учитывать при установлении диагноза. Сходные описания основных клинических признаков обсуждаются и в литературе [25–27].

Такие симптомы, как респираторный паттерн парадоксального дыхания, ослабленный голос и крик, нарушение глотания с затруднением кормления и седловидная деформация грудной клетки, наблюдались главным образом у пациентов с ранним дебютом СМА (в возрасте до 18 мес жизни). При осмотре у этих

Таблица 3. Основные и дополнительные клинические признаки у пациентов с 5qСМА с дебютом в возрасте после 18 мес (n = 47)

Table 3. Main and additional clinical signs in patients with 5qСМА with debut at the age after 18 months (n = 47)

Клинические признаки или симптомы Symptoms and clinical signs	Баллы
Основные Main	
Мышечная гипотония, более выраженная в проксимальных отделах нижних конечностей и тазовом поясе Muscle hypotonia, more pronounced in the proximal lower extremities and pelvic girdle	2
Приемы Говерса Govers's signs	1
Тремор пальцев вытянутых рук Tremor of fingers of outstretched arms	2
Фасцикуляции языка и/или других групп мышц Fasciculations of the tongue and/or other muscle groups	2
Отсутствие сухожильных рефлексов Lack of tendon reflexes	1

Ночная гиповентиляция/апноэ сна Nocturnal hypoventilation/sleep apnea	1
Дополнительные* Additional*	
Ретракция ахилловых сухожилий Retraction of the Achilles tendons	0,25
Сколиоз Scoliosis	0,25
Псевдогипертрофии икроножных мышц Pseudohypertrophy of the calf muscles	0,25
Повышение уровня креатинфосфокиназы до 2000 Ед/л Increase in creatine phosphokinase level up to 2000 U/L	0,25

*Данные признаки выделены как дополнительные несмотря на то, что по данным литературы они не относятся к типичным признакам спинальной мышечной атрофии.

*These signs are highlighted as additional, despite the fact that, according to the literature, they do not belong to the typical signs of spinal muscular atrophy.

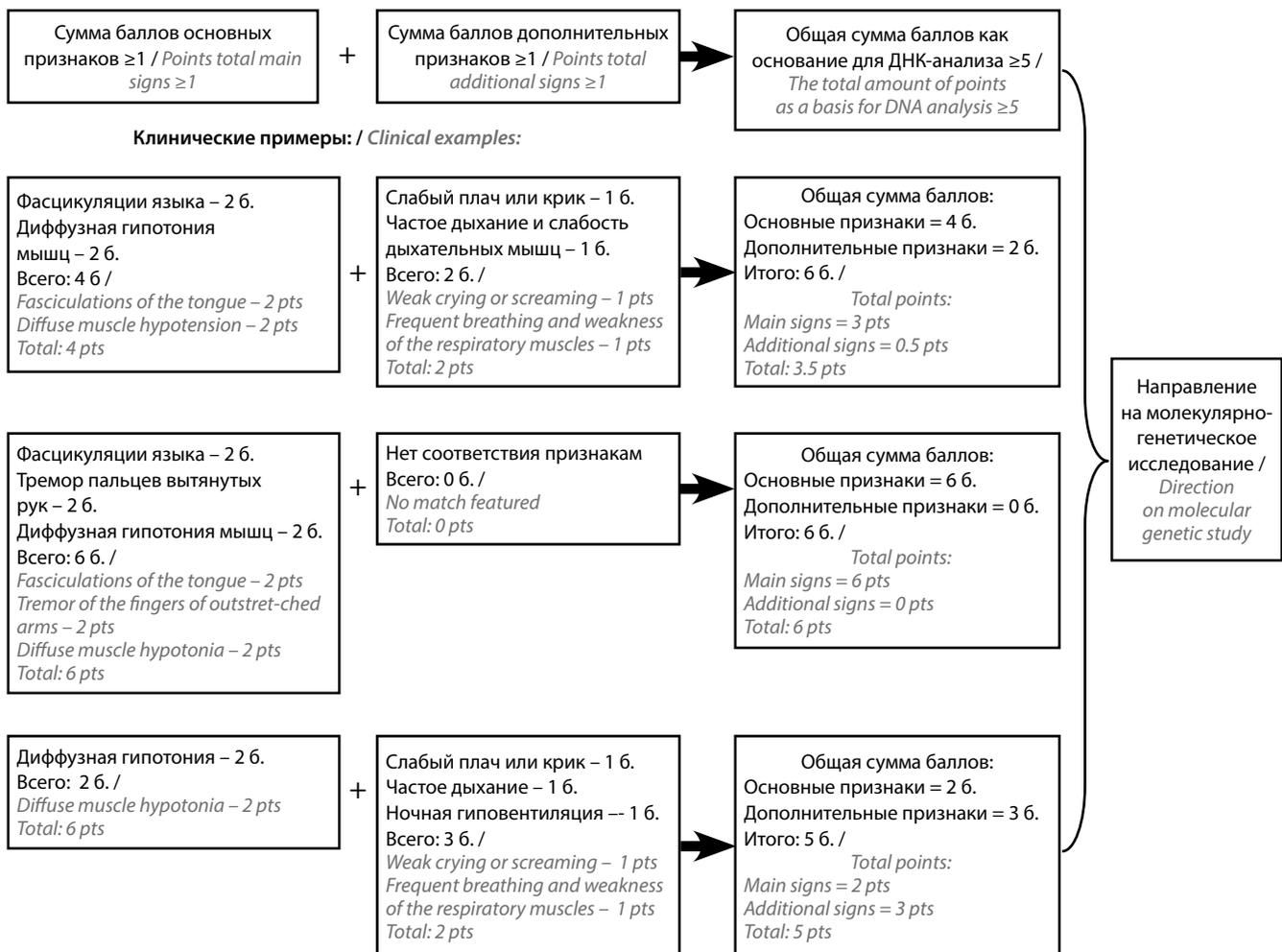


Рис. 1. Схема оценки состояния пациентов с дебютом 5qСМА до возраста 18 мес

Fig. 1. Scheme for assessing the condition of patients with 5qСМА with debut before the age of 18 months

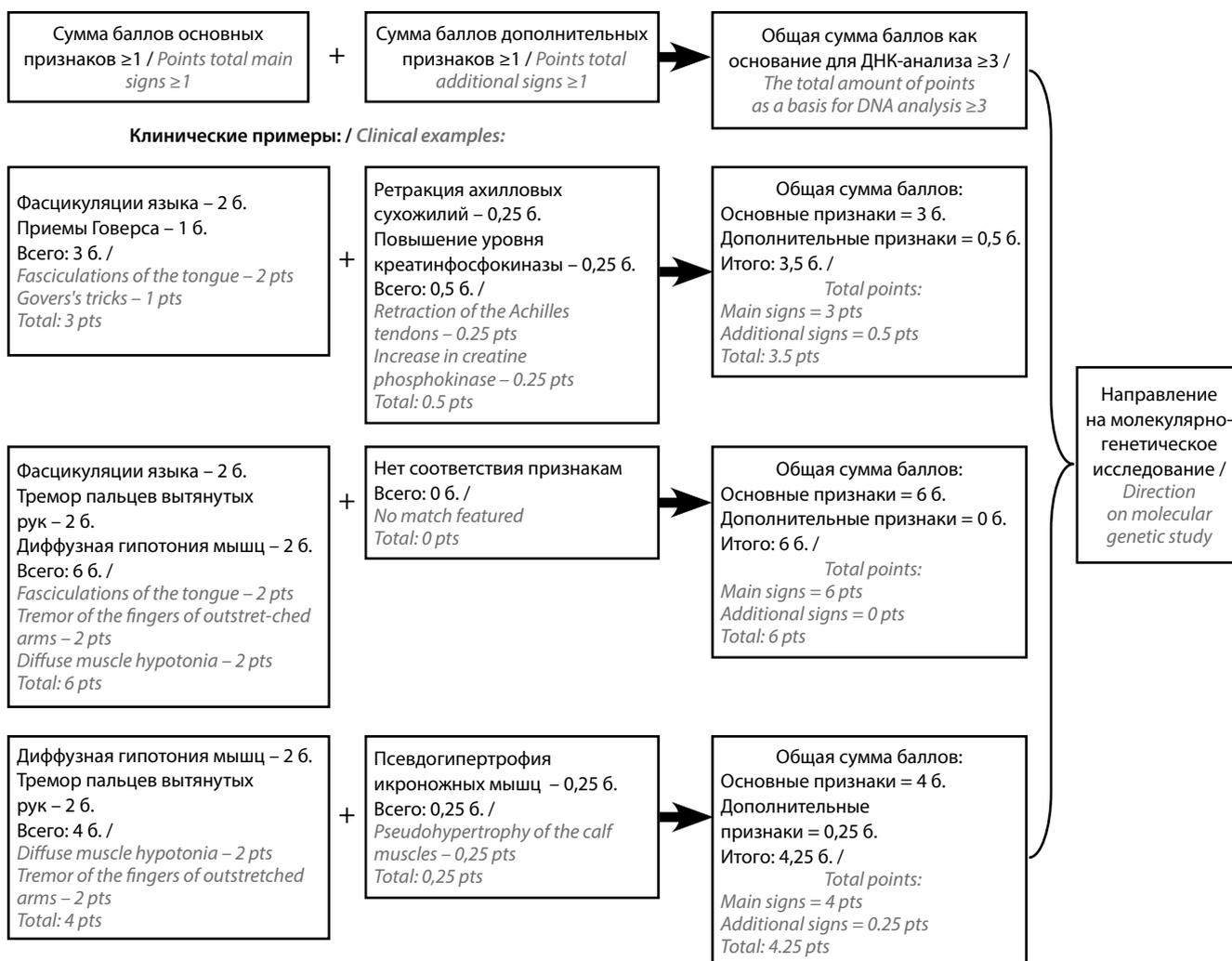


Рис. 2. Схема оценки состояния пациентов с дебютом 5qСМА после 18 мес

Fig. 2. Scheme for assessing the condition of patients with 5qСМА with debut at the age after 18 months

пациентов, как правило, не отмечалось фасцикуляций скелетных мышц.

Заключение

Широкий диапазон возраста манифестации и разнообразие фенотипических проявлений 5qСМА часто приводят к задержке установления диагноза. Предпринята попытка выделения основных симптомов, которые в совокупности являются основанием для обязательного исключения 5qСМА молекулярно-генетическими методами. Эффективность использования современных генетических методов лечения напрямую зависит от того, насколько рано начата терапия, и поэтому необходима настороженность специалистов для максимально раннего выявления разных клинических вариантов 5qСМА [28]. Рассмотрение большой выборки пациентов с 5qСМА позволило выделить основные и дополнительные клинические признаки для групп

с дебютом заболевания в разные возрастные периоды. Использование условной оценки клинических признаков в баллах повышает настороженность и помогает обосновать необходимость молекулярно-генетического обследования для исключения 5qСМА. Применение предложенного подхода оценки статуса пациента позволяет повысить выявляемость 5qСМА.

Подтверждающее генетическое тестирование 5qСМА достаточно простое, поскольку ген *SMN1* относительно небольшой, и около 95 % мутаций представлены делециями 7-го или 7-го и 8-го экзонов гена в гомозиготном состоянии [7, 29]. Наиболее оптимальным диагностическим тестом является установление числа копий генов *SMN1* и *SMN2*. При отсутствии мутаций в гене *SMN1* следует продолжить молекулярно-генетический поиск наследственных болезней со сходной клинической картиной, в том числе болезней обмена веществ, а также структурных аномалий спинного мозга [31, 32].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Faravelli I., Nizzardo M., Comi G.P., Corti S. Spinal muscular atrophy – recent therapeutic advances for an old challenge. *Nat Rev Neurol* 2015;11(6):351–9. DOI: 10.1038/nrneuro.2015.77.
- Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015;33(4):831–46. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.004.
- OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available at: https://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=sma.
- Darras B.T. Non-5q spinal muscular atrophies: the alphanumeric soup thickens. *Neurology* 2011;77:312–4. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182267bd8.
- Rossor A.M., Oates E.C., Salte H.K. et al. Phenotypic and molecular insights into spinal muscular atrophy due to mutations in BICD2. *Brain* 2014;138:293–310. DOI: 10.1093/brain/awu356.
- Brzustowicz L.M., Lehner T., Castilla L.H. et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2–133. *Nature* 1990;344:540, 541. DOI: 10.1038/345823a0.
- Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2014;51:157–67. DOI: 10.1002/mus.24497.
- Dubowitz V. Chaos in classification of the spinal muscular atrophies of childhood. *Neuromuscul Disord* 1991;1(2):77–80. DOI: 10.1016/0960-8966(91)90051-s.
- Crawford T.O., Paushkin S.V., Kobayashi D.T. et al. Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. *PLoS One* 2012;7(4):e33572. DOI: 10.1371/journal.pone.0033572.
- Munsat T.L., Davies K.E. International SMA Consortium Meeting (26–28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* 1992;2(5–6):423–8. DOI: 10.1016/s0960-8966(06)80015-5.
- Manzur A.Y., Muntoni F., Simonds A. Muscular dystrophy campaign sponsored workshop: Recommendation for respiratory care of children with spinal muscular atrophy type II and III. *Neuromuscul Disord* 2003;13(184–189). DOI: 10.1016/s0960-8966(02)00212-2.
- Melki J., Lefebvre S., Burglen L. et al. *De novo* and inherited deletions of the 5q13 region in spinal muscular atrophies. *Science* 1994;264(5164):1474–7. DOI: 10.1126/science.7910982.
- Farrar M.A., Vucic S., Johnston H.M. et al. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J Pediatr* 2013;162(1):155–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.05.067.
- Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part I: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103–15. DOI:10.1016/j.nmd.2017.11.005.
- Lin C.W., Kalb S.J., Yeh W.S. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: A systematic literature review. *Pediatric Neurol* 2015;53(4):293–300. DOI:10.1016/j.pediatrneuro.2015.06.002.
- Pera M.C., Coratti G., Berti B. et al. Diagnostic journey in spinal muscular atrophy: Is it still an odyssey? *PLoS One* 2020;15(3):e0230677. DOI:10.1371/journal.pone.0230677.
- Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T. et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1723–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504.
- Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A. et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018;378(7):625–35. DOI: 10.1056/nejmoa1710504.
- Mendell J., Al-Zaidy S., Shell R. et al. AVXS-101 phase 1 gene therapy clinical trial in SMA type 1: end-of-study event free survival and achievement of developmental milestones. *Neuromuscul Disord* 2017;6(3):307–17. DOI: 10.3233/JND-190403.
- Shell R., Al-Zaidy S., Kotha K. et al. AVXS-101 phase 1 gene therapy clinical trial in SMA type 1: interim data demonstrates improvements in survival motor function, and decreased dependence on ventilator support. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:A6328. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2017.A96.
- Клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q». Доступно по: https://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=sma. [Clinical Guidelines “Proximal spinal muscular atrophy 5q”. Available at: https://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=sma.
- Mellies U., Dohna-Schwake C., Stehling F., Voit T. Sleep disordered breathing in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2004;14(12):797–803. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.09.004.
- Chua K., Tan C.Y., Chen Z. et al. Long-term follow-up of pulmonary function and scoliosis in patients with Duchenne’s muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *J Pediatr Orthop* 2016;36(1):63–9. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000396.
- Wijngaarde C.A., Veldhoen E.S., van Eijk R.P.A. et al. Natural history of lung function in spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):88. DOI: 10.1186/s13023-020-01367-y.
- Bach J.R., Baird J.S., Plosky D. et al. Spinal muscular atrophy type 1: Management and outcomes. *Pediatr Pulmonol* 2002;34(1):16–22. DOI: 10.1002/ppul.10110.
- Oskoui M., Levy G., Garland C.J. et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2007;13;69(20):1931–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000290830.40544.b9.
- Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014;26;83(9):810–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000741.
- Scully M.A., Farrell P.M., Cifaloni E. et al. Cystic fibrosis newborn screening: a model for neuromuscular disease screening? *Ann Neurol* 2014;77:189–97. DOI: 10.1002/ana.24316.
- Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
- Ogino S., Wilson R.B. Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Genet* 2002;111:477–500. DOI: 10.1007/s00439-002-0828-x.
- D’Amico A., Mercuri E., Tiziano F.D., Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:71–81. DOI: 10.1186/1750-1172-6-71.
- Vilchis Z., Najera N., Pérez-Duran J. et al. The high frequency of genetic diseases in hypotonic infants referred by neuropaediatrics. *Am J Med Genet* 2014;164A(7):1702–5. DOI: 10.1002/ajmg.a.36543.

Вклад авторов

И.В. Шаркова: сбор материала, обсуждение полученных данных, написание текста статьи;
Е.Л. Дадали, С.С. Никитин: обсуждение полученных данных, корректирование текста статьи.

Authors' contributions

I.V. Sharkova: collecting clinical data of patients, writing the article;
E.L. Dadali, S.S. Nikitin: discussing the data received, correcting the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Шаркова / I.V. Sharkova: <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>
Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Research Center of Medical Genetics. The study was retrospective.

Статья поступила: 12.10.2021. **Принята к публикации:** 16.11.2021.

Article submitted: 12.10.2021. **Accepted for publication:** 16.11.2021.