

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-54-71>

# Исследование SMArt Retro: ретроспективный анализ данных российского регистра пациентов со спинальной мышечной атрофией

Д.В. Влодавец<sup>1, 2</sup>, О.А. Шагина<sup>3</sup>, А.В. Поляков<sup>3</sup>, С.И. Куцев<sup>3</sup><sup>1</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;<sup>3</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1**Контакты:** Дмитрий Владимирович Влодавец [mityaus@gmail.com](mailto:mityaus@gmail.com)

**Введение.** Существующие регистры пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА) 5q служат ценным источником информации о выявленных больных. Информация о характеристиках российских пациентов со СМА 5q и проводимой терапии в условиях реальной клинической практики в настоящее время ограничена.

**Цель исследования** – описание когорты российских пациентов с подтвержденным диагнозом СМА 5q, а также оценка данных по маршрутизации пациентов в условиях реальной клинической практики в России.

**Материалы и методы.** Настоящее исследование представляло собой описательное неинтервенционное ретроспективное когортное исследование у пациентов с диагнозом СМА 5q, внесенных в российский регистр пациентов в период с 1 января 2020 г. по 31 марта 2023 г. Участников исследования, соответствовавших критериям включения, автоматически идентифицировали в интегрированной базе данных регистра пациентов со СМА 5q. Данные загружали в утвержденные электронные карты, проверяли и анализировали с использованием методов описательной статистики.

**Результаты.** По состоянию на 31 марта 2023 г. в российском регистре пациентов со СМА 5q содержалась информация о 1408 пациентах. Были описаны и проанализированы эпидемиологические, социально-демографические и клинические характеристики и маршрутизация пациентов со СМА 5q и применяемые схемы лечения. Медиана времени от дебюта болезни до подтверждения диагноза составила 3 мес у пациентов со СМА 1-го типа, 9 мес у пациентов со СМА 2-го типа, 20 мес у пациентов со СМА 3-го типа и 68 мес у пациентов со СМА 4-го типа. Медиана времени с момента подтверждения диагноза до начала патогенетической терапии составила 0,5 мес у пациентов со СМА, выявленных при неонатальном скрининге, 21 мес у пациентов со СМА 1-го типа, 59 мес у пациентов со СМА 2-го типа, 47 мес у пациентов со СМА 3-го типа и 87 мес у пациентов со СМА 4-го типа.

**Выводы.** Данный ретроспективный анализ проведен с целью оценки подходов к диагностике и лечению СМА 5q, применяемых в условиях реальной клинической практики в России. Выявленные показатели (продолжительность периода от дебюта болезни до подтверждения диагноза, продолжительность периода от подтверждения диагноза до начала патогенетической терапии) свидетельствуют о том, что более широкое внедрение неонатального скрининга и оптимизация сроков начала лечения являются неудовлетворенными потребностями пациентов со СМА 5q в России.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия 5q, демографические характеристики, частота выявления, распространенность, генетическое тестирование, задержка диагностики, неонатальный скрининг

**Для цитирования:** Влодавец Д.В., Шагина О.А., Поляков А.В., Куцев А.В. Исследование SMArt Retro: ретроспективный анализ данных российского регистра пациентов со спинальной мышечной атрофией. Нервно-мышечные болезни 2024;14(3):54–71.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-54-71>

## SMArt Retro study: a retrospective data analysis of the Russian registry of patients with spinal muscular atrophy

D.V. Vlodavets<sup>1, 2</sup>, O.A. Shchagina<sup>3</sup>, A.V. Polyakov<sup>3</sup>, S.I. Kutsev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

<sup>3</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Dmitriy Vladimirovich Vlodavets [mityaus@gmail.com](mailto:mityaus@gmail.com)

**Background.** Existing registries of patients with spinal muscular atrophy (SMA) 5q serve as a valuable source of information on identified patients. Information on the characteristics of Russian patients with SMA 5q and the therapy administered in real clinical practice is currently limited.

**Aim.** To describe a cohort of Russian patients with a confirmed diagnosis of SMA 5q and to evaluate patient routing data in real clinical practice settings in Russia.

**Materials and methods.** The present study was a descriptive non-interventional retrospective cohort study in patients diagnosed with SMA 5q who were enrolled in the Russian patient registry between January 1, 2020 and March 31, 2023. Study participants who met the inclusion criteria were automatically identified in the integrated database of the SMA 5q patient registry. Data were uploaded into validated electronic charts, verified and analyzed using descriptive statistics methods.

**Results.** As of March 31, 2023, the Russian SMA registry contained information on 1408 patients from all federal districts and obtained epidemiological, sociodemographic and clinical characteristics of patients, as well as routes to diagnosis and treatment regimens for patients. The median time from disease onset to confirmed diagnosis was 3 months in patients with SMA type 1, 9 months in patients with SMA type 2, 20 months in patients with SMA type 3 and 68 months in patients with SMA type 4. The median time from confirmed diagnosis to the start of disease-modifying therapy was 0.5 months in SMA patients identified by neonatal screening, 21 months in patients with SMA type 1, 59 months in patients with SMA type 2, 47 months in patients with SMA type 3 and 87 months in patients with SMA type 4.

**Conclusion.** This retrospective analysis was carried out in order to identify recent approaches to the diagnosis and treatment of SMA used in real-world clinical practice in Russia. The identified parameters (duration from the disease onset to confirmed diagnosis, duration from the confirmed diagnosis to disease-modifying therapy initiation) indicate that more widespread use of newborn screening and more rapid treatment initiation are unmet needs for SMA patients in Russia.

**Keywords:** spinal muscular atrophy 5q, demographic characteristics, detection rate, prevalence, genetic testing, diagnostic delay, neonatal screening

**For citation:** Vlodavets D.V., Shagina O.A., Polyakov A.V., Kutsev A.V. SMARt Retro study: a retrospective data analysis of the Russian registry of patients with spinal muscular atrophy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(3):54–71. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-54-71>

## Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — группа болезней, характеризующихся дегенерацией клеток передних рогов спинного мозга и двигательных ядер в нижней части ствола головного мозга, приводящей к прогрессирующей мышечной слабости и атрофии [1, 2]. СМА 5q является самой распространенной формой СМА, обусловленной биаллельными вариантами в гене выживаемости мотонейронов 1 (*SMN1*) на длинном плече 5-й хромосомы (5q13.2), приводящими к дефициту белка SMN [3]. СМА 5q — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, до появления патогенетической терапии являвшееся наиболее частой причиной детской смертности среди генетически обусловленных болезней [4].

Частота носительства мутаций в гене *SMN1*, приводящих к развитию СМА 5q, составляет в мире 1 случай на 54 человека, значительно варьируя в зависимости от этнической принадлежности пациента [5], в России — 1 случай на 36 человек [6]. Частота выявления (incidence) СМА 5q в мире составляет ~1 случай на 11 000 (~9,1 случая на 100 тыс.) живых новорожден-

ных [5, 7], а расчетная частота выявления СМА 5q в России — 1 случай на 5184 новорожденных, родившихся живыми [6]. Распространенность СМА 5q в мире составляет ~1–2 случая на 100 тыс. населения [8]. В России, согласно данным пилотных проектов скрининга новорожденных, частота выявления СМА 5q в Москве составила 1:7801 новорожденного [9], а Санкт-Петербурге — 1:9009 [10].

Выделяют 5 типов СМА 5q в зависимости от возраста дебюта болезни и максимального достигнутого уровня развития двигательной функции [11–13]: СМА 0 типа (наиболее тяжелая форма с дебютом в пренатальном периоде и нарушениями дыхания после рождения), СМА 1-го типа (болезнь Верднига–Гоффманна; тяжелая форма с началом в возрасте до 6 мес, характеризующаяся неспособностью сидеть без поддержки), СМА 2-го типа (болезнь Дубовица; промежуточная форма с дебютом в возрасте старше 18 мес, характеризующаяся способностью сидеть без поддержки, но неспособностью стоять или ходить), СМА 3-го типа (болезнь Кугельберга–Веландер; легкая форма с дебютом в возрасте старше 18 мес, характеризуется способно-

стью самостоятельно стоять и ходить) и СМА 4-го типа (самая легкая форма с дебютом в возрасте старше 30 лет). Классификация СМА по типам имеет клиническую значимость с точки зрения прогноза и лечения пациентов; степень тяжести заболевания обычно обратно пропорциональна числу копий гена *SMN2*, которое варьирует в общей популяции от 0 до 8 [14–17].

Пациенты со СМА 5q нуждаются в тщательном медицинском обследовании и постоянном наблюдении, что определяет необходимость интенсивного использования ресурсов здравоохранения и применения междисциплинарного подхода в оказании медицинской помощи.

К методам патогенетической терапии СМА, доступным в настоящее время, относятся однократно применяемая генозаместительная терапия (онасемноген абепарвовек) и модификаторы сплайсинга (нусинерсен, рисдиплам), которые необходимо принимать постоянно. Раннее выявление заболевания и своевременное лечение — ключевые факторы, которые позволяют повысить выживаемость и улучшить прогноз пациентов со СМА 5q в долгосрочном периоде [18].

Существующие национальные и международные регистры служат ценным источником данных о пациентах со СМА 5q и применяемых методах диагностики и лечения [19–24]. Информация о клинических особенностях российской популяции пациентов со СМА 5q ограничена.

**Цель исследования** — описание социально-демографических, эпидемиологических и клинических характеристик российских пациентов с подтвержденным диагнозом СМА 5q, а также анализ применяемых методов диагностики и лечения в условиях реальной клинической практики.

## Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Настоящее исследование представляло собой описательное неинтервенционное ретроспективное когортное исследование у пациентов с диагностированной СМА 5q, включенных в российский регистр пациентов со СМА 5q. Сбор и анализ данных осуществлялся на платформе Quinta (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016615129 «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа Quinta», правообладатель АО «Астон Консалтинг»). Начало анализа собираемых эпидемиологических данных — с 2019 г. Врачи, участвующие в ведении регистра, представляли 79 регионов Российской Федерации, расположенных во всех федеральных округах. Среди врачей-участников были главные внештатные специалисты в области медицинской генетики и специалисты, уполномоченные региональными главными внештатными специалистами в области медицинской генетики, а также другие специалисты, включая главных внештатных неврологов. Шесть регионов не были включены

в российский регистр пациентов со СМА 5q: Республика Калмыкия, Еврейская автономная, Камчатская и Магаданская области, Чукотский и Ямало-Ненецкий автономные округа.

Сроки проведения исследования: с 1 января 2020 г. по 31 марта 2023 г. Исследование было одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Москва, Россия) (протокол № 08 от 13 мая 2022 г.).

**Исследуемая выборка** включала пациентов с подтвержденным диагнозом СМА 5q с клиническими проявлениями или без них.

Источники данных и оцениваемые показатели регистра были внесены в заранее утвержденные электронные карты. Внесение данных в регистр было одобрено главными генетиками из регионов Российской Федерации, участвующих в исследовании.

Пациентов, соответствовавших критериям включения, автоматически идентифицировали в интегрированной базе данных регистра регистра, и выполняли ретроспективный анализ в рамках исследования. Результаты комплексного клинического/анамнестического/инструментального обследования и анализов для всех идентифицированных пациентов загружали в анонимизированном формате.

**Методы статистического анализа.** Статистический анализ данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 25. В данном исследовании использовали только методы описательной статистики. Для количественных данных рассчитывали среднее значение, стандартное отклонение, медиану, минимальное и максимальное значения и 1-й и 3-й квартили (Q1, Q3). Для категориальных данных рассчитывали абсолютные и относительные значения (*n*, %). Все данные анализировали описательно в общей когорте пациентов со СМА и в отдельных подгруппах.

## Результаты

По состоянию на 31 марта 2023 г. в российском регистре пациентов со СМА 5q содержалась информация о 1408 пациентах из всех федеральных округов Российской Федерации, из них 1383 пациента были живы, 25 пациентов умерли.

**Распределение пациентов по регионам проживания.** Больше всего пациентов со СМА 5q было зарегистрировано в Краснодарском крае, Москве и Республике Башкортостан (*n* = 104, 89 и 80 соответственно); меньше пациентов зарегистрировано в Свердловской области, Санкт-Петербурге, Московской области, Ростовской области и Ставропольском крае (*n* = 64, 60, 51, 47 и 45 соответственно); 11 регионов были сгруппированы, в них зарегистрировано 21–37 (включительно) пациентов со СМА, в 22 сгруппированных регионах — 11–20 (включительно) пациентов со СМА, а в оставшихся 38 регионах — 1–10 (включительно) пациентов со СМА (табл. 1).

**Таблица 1.** Распределение пациентов с диагностированной спинальной мышечной атрофией 5q по регионам проживания в Российской Федерации

**Table 1.** Distribution of patients with diagnosed spinal muscular atrophy 5q by region of residence in the Russian Federation

Регион Region	Число пациентов, внесенных в регистр Number of patients entered in the registry
Краснодарский край Krasnodar region	104
Москва Moscow	89
Республика Башкортостан Republic of Bashkortostan	80
Свердловская область Sverdlovsk region	64
Санкт-Петербург Saint Petersburg	60
Московская область Moscow region	51
Ростовская область Rostov region	47
Ставропольский край Stavropol territory	45
11 регионов 11 regions	21–37
22 региона 22 regions	11–20
38 регионов 38 regions	1–10

**Эпидемиология СМА 5q.** В данном исследовании частоту выявления СМА 5q рассчитывали за 2019, 2020 и 2021 гг. в зависимости от возраста пациента. В расчет

были включены статистические данные по численности населения 79 регионов. Для расчета возрастного показателя частоты выявления СМА 5q использовали деление населения 79 регионов на возрастные группы и вычисляли частоту выявления СМА 5q отдельно для каждой группы. Так, например, расчетная частота выявления СМА 5q в возрастной группе от 0 до 4 лет в 2019, 2020 и 2021 гг. составила 0,95; 1,11 и 0,44 случая на 100 тыс. детей данной группы соответственно.

Существует также подход расчета годовой частоты выявления СМА 5q, исходя из общего числа новорожденных за год и числа новых случаев болезни. Этот подход приемлем в ситуации, когда диагноз СМА 5q может быть установлен всем пациентам при рождении в рамках проводимых программ неонатального скрининга. Однако в России до начала 2023 г. неонатальный скрининг СМА проводился только в пилотных регионах. После обработки полученных результатов по числу новорожденных, которым был установлен диагноз СМА 5q в год рождения или позже, наиболее полная информация (по регионам и числу зарегистрированных случаев СМА) была представлена по новорожденным, родившимся в 2019 и 2020 гг. В среднем, по данным аудита в 52 регионах, частота выявления СМА 5q в 2019 и 2020 гг. составила 6,5 и 5,6 случая на 100 тыс. живых новорожденных соответственно.

**Распространенность СМА 5q.** В текущем исследовании распространенность рассчитывали как общее число пациентов, внесенных в регистр на конец отчетного периода, деленное на совокупное число населения регионов (79 регионов) соответствующего возраста, данные по которым были внесены в регистр, с перерасчетом на 100 тыс. населения. Так, например, расчетная распространенность СМА 5q в группе от 0 до 4 лет в 2019, 2020 и 2021 гг. составила 4,45; 4,40 и 3,80 случая на 100 тыс. детей данной возрастной группы соответственно.

**Распределение пациентов по полу.** Среди 1408 пациентов регистра 712 (50,6 %) были женского пола, 696 (49,4 %) – мужского пола (табл. 2).

**Таблица 2.** Социально-демографические характеристики пациентов из регистра спинальной мышечной атрофии 5q

**Table 2.** Sociodemographic characteristics of patients from the spinal muscular atrophy 5q registry

Показатель Parameter	Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy					Все пациенты* All patients*
	1	2	3	4		
Всего пациентов Total number of patients	446	606	273	17	1408	
Пол Gender	Мужской пол, n (%) Male, n (%)	242 (54,3)	268 (44,2)	141 (51,6)	10 (58,8)	696 (49,4)
	Женский пол, n (%) Female, n (%)	204 (45,7)	338 (55,8)	132 (48,4)	7 (41,2)	712 (50,6)

Окончание табл. 2

End of table 2

Показатель Parameter		Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy				
		1	2	3	4	Все пациенты* All patients*
Статус пациента Status of patient	Всего пациентов Total number of patients	446	606	273	17	1408
	Жив, <i>n</i> (%) Alive, <i>n</i> (%)	424 (95,1)	603 (95,5)	273 (100)	17 (100)	1383 (98,2)
	Умер, <i>n</i> (%) Died, <i>n</i> (%)	22 (4,9)	3 (0,5)	0	0	25 (1,8)
Инвалидность Disability	Всего пациентов Total number of patients	128	280	136	12	556
	I группа, <i>n</i> (%) First-class disability, <i>n</i> (%)	3 (2,3)	38 (13,6)	38 (27,9)	5 (41,7)	84 (15,1)
	II группа, <i>n</i> (%) Second-class disability, <i>n</i> (%)	0	1 (0,4)	10 (7,4)	1 (8,3)	12 (2,2)
	III группа, <i>n</i> (%) Third-class disability, <i>n</i> (%)	0	0	5 (3,7)	6 (50,0)	11 (2,0)
	Инвалид детства, <i>n</i> (%) Childhood disability, <i>n</i> (%)	125 (97,7)	241 (86,1)	83 (61,0)	0	449 (80,8)
Получение паллиативной помощи Receiving palliative care	Всего пациентов Total number of patients	212	370	184	17	804
	Да, <i>n</i> (%) Yes, <i>n</i> (%)	87 (41,0)	126 (34,1)	20 (10,9)	1 (5,9)	234 (29,1)
	Нет, <i>n</i> (%) No, <i>n</i> (%)	125 (59,0)	244 (65,9)	164 (89,1)	16 (94,1)	570 (70,9)

\*Здесь и в табл. 3–8: графа «Все пациенты» включает также пациентов с делецией в гене *SMN1*, выявленных при неонатальном скрининге, и пациентов с отсутствием данных по типу спинальной мышечной атрофии.

\*Here and in tables 3–8: “All patients” column also included patients with a deletion in the *SMN1* gene detected at neonatal screening and patients with no data about spinal muscular atrophy type.

**Распределение пациентов по национальности.** Распределение по национальности было указано у 531 пациента в регистре: русские – 429 (80,8 %), татары – 21 (4,0 %), башкиры – 17 (3,2 %), армяне – 11 (2,1 %), украинцы – 7 (1,3 %), азербайджанцы – 6 (1,1 %), остальные национальности – 40 (7,5 %).

**Распределение пациентов по статусу «жив/умер».** По состоянию на 31 марта 2023 г. умерло 1,8 % (*n* = 25) всех пациентов, внесенных в регистр. Большую часть пациентов составляли пациенты со СМА 1-го типа (*n* = 22), СМА 2-го типа была выявлена у 3 пациентов (см. табл. 2). Основной причиной смерти пациентов была указана сердечно-легочная недостаточность.

**Статус инвалидности.** Среди 556 пациентов регистра с данными по инвалидности 84 (15,1 %) пациента имели I группу инвалидности, 12 (2,2 %) – II группу, 11 (2,0 %) – III группу, 449 (80,8 %) – статус «инвалид

детства». Пациенты со статусом «инвалид детства» составляли 97,7 % пациентов со СМА 1-го типа (*n* = 125), 86,1 % пациентов со СМА 2-го типа (*n* = 241) и 61,0 % пациентов со СМА 3-го типа (*n* = 83). Пациенты со СМА 4-го типа не имели инвалидности с детства и в большинстве случаев имели III группу инвалидности (*n* = 6 (50,0 %)) и I группу инвалидности (*n* = 5 (41,7 %)) (см. табл. 2).

**Получение паллиативной терапии.** Из 804 пациентов регистра с данными по получению паллиативной помощи (см. табл. 2) 29,1 % (*n* = 234) получали паллиативную терапию. Среди пациентов, получавших паллиативную терапию, 41,0 % составляли пациенты со СМА 1-го типа (*n* = 87), 34,1 % – со СМА 2-го типа (*n* = 126), 10,9 % – со СМА 3-го типа (*n* = 20) и 5,9 % – со СМА 4-го типа (*n* = 1). 570 (70,9 %) пациентов не получали паллиативную терапию.

**Распределение пациентов по типам СМА 5q.** Среди 1342 пациентов регистра с данными о типе СМА 446 (33,2 %) имели 1-й тип, 606 (45,2 %) – 2-й тип, 273 (20,3 %) – 3-й тип и 17 (1,3 %) – 4-й тип.

**Распределение пациентов по семейному анамнезу.** Среди 763 пациентов регистра с данными о СМА 5q

в семейном анамнезе у 657 (86,1 %) не было зарегистрировано СМА у ближайших родственников, а СМА 5q в семейном анамнезе была выявлена у 106 (13,9 %) пациентов, из которых в 51 (48,1 %) случае СМА 5q диагностирована у сестер пациентов, а в 46 (43,3 %) случаях – у братьев (табл. 3).

Таблица 3. Характеристики пациентов из регистра спинальной мышечной атрофии 5q

Table 3. Characteristics of patients from the spinal muscular atrophy 5q registry

Показатель Parameter	Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy					
	1	2	3	4	Все пациенты All patients	
Возраст на момент дебюта болезни, мес Age at disease onset, months	Всего пациентов Total number of patients	357	472	221	15	1077
	Медиана Median	3,0	10,0	25,0	180,0	9,0
	Q1–Q3*	1,0–6,0	6,5–14,0	16,0–48,0	148,0–229,0	5,0–17,0
	0–6 мес, n (%) 0–6 months, n (%)	236 (66,1)	69 (14,6)	7 (3,2)	0	314 (29,2)
	7–17 мес, n (%) 7–17 months, n (%)	105 (29,4)	335 (71,0)	57 (25,8)	0	504 (46,8)
≥18 мес, n (%) ≥18 months, n (%)	16 (4,5)	68 (14,4)	157 (71,0)	15 (100)	259 (24,0)	
Возраст установления диагноза, мес Age at diagnosis confirmation, months	Всего пациентов Total number of patients	414	545	259	16	1253
	Медиана Median	7,0	21,0	54,0	274,5	19,0
	Q1–Q3	3,0–14,0	14,0–32,0	31,0–133,0	190,0–371,0	10,0–38,0
Семейный анамнез пациента со спинальной мышечной атрофией Family history of a patient with spinal muscular atrophy	Всего пациентов Total number of patients	199	353	175	16	763
	Случаи спинальной мышечной атрофии в семье, n (%) Cases of spinal muscular atrophy in the family, n (%)	18 (9,0)	48 (13,6)	34 (19,4)	5 (31,3)	106 (13,9)
	Нет случаев спинальной мышечной атрофии в семье, n (%) No cases of spinal muscular atrophy in the family, n (%)	181 (90,6)	305 (86,4)	141 (80,6)	11 (68,7)	657 (86,1)
Моторные навыки** Motor skills**	Всего пациентов Total number of patients	446	606	273	17	1408
	Не держит голову, n (%) No control of the head, n (%)	180 (40,4)	68 (11,2)	6 (2,3)	0	262 (18,6)
	Не может сам переворачиваться, n (%) Can't roll over on his own, n (%)	213 (47,8)	175 (28,9)	28 (10,3)	2 (11,8)	432 (30,7)
	Не сидит с поддержкой, n (%) Doesn't sit with support, n (%)	162 (36,3)	69(11,4)	6 (2,2)	0	247 (17,5)
	Сидит с поддержкой, n (%) Sitting with support, n (%)	99 (22,2)	201 (33,2)	33 (12,1)	1 (5,9)	341 (24,2)

Окончание табл. 3

End of table 3

Показатель Parameter	Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy					
	1	2	3	4	Все пациенты All patients	
Самостоятельно ходит, <i>n</i> (%) Walks independently, <i>n</i> (%)	128 (28,7)	272 (44,9)	76 (27,8)	4 (23,5)	492 (34,9)	
Трудности при подъеме из положения сидя на полу (использует приемы Говерса), <i>n</i> (%) Difficulty lifting from a sitting position on the floor (uses Gowers' sign), <i>n</i> (%)	53 (11,9)	77 (12,7)	113 (41,4)	8 (47,1)	253 (18,0)	
Другие клинические параметры Other clinical parameters	Всего пациентов Total number of patients	446	606	273	17	1408
	Инвазивная вентиляция легких, <i>n</i> (%) Invasive lung ventilation, <i>n</i> (%)	70 (15,6)	14 (2,3)	2 (0,7)	0	88 (6,3)
	Неинвазивная вентиляция легких, <i>n</i> (%) Noninvasive lung ventilation, <i>n</i> (%)	102 (22,9)	81 (13,4)	7 (2,6)	0	193 (13,7)
	Питание через зонд, <i>n</i> (%) Probe feeding, <i>n</i> (%)	5 (1,1)	0	1 (0,4)	0	6 (0,4)
	Питание через гастростому, <i>n</i> (%) Feeding through gastrostomy, <i>n</i> (%)	49 (11,0)	4 (0,7)	3 (1,1)	0	59 (4,2)

\*Q1–Q3 – квартиль.

\*\*Оцениваемые показатели моторных навыков представлены в соответствии с формулировками, принятыми в электронной индивидуальной карте пациента.

\*Q1–Q3 – quartile.

\*\*The assessed indicators of motor skills are presented in accordance with the wording adopted in the electronic individual patient record.

**Возраст на момент дебюта болезни.** Среди 1077 пациентов с данными о возрасте на момент дебюта болезни медиана (Q1–Q3) возраста на момент дебюта составила 9,0 (5,0–17,0) мес в общей когорте пациентов со СМА 5q. В клинических группах по типам СМА медиана (Q1–Q3) возраста на момент дебюта болезни составила: для 1-го типа – 3,0 (1,0–6,0) мес, *n* = 357; для 2-го типа – 10,0 (6,5–14,0) мес, *n* = 472; для 3-го типа – 25,0 (16,0–48,0) мес, *n* = 221; для 4-го типа – 180,0 (148,0–229,0) мес, *n* = 15 (см. табл. 3).

**Возраст на момент подтвержденного диагноза.** Среди 1253 пациентов регистра с данными о возрасте подтверждения диагноза медиана (Q1–Q3) возраста на момент установления диагноза составила 7,0 (3,0–14,0) мес у пациентов со СМА 1-го типа (*n* = 414), 21,0 (14,0–32,0) мес у пациентов со СМА 2-го типа (*n* = 545), 54,0 (31,0–133,0) мес у пациентов со СМА 3-го типа (*n* = 259) и 274,5 (190,0–371,0) мес у пациентов со СМА 4-го типа (*n* = 16) (см. табл. 3).

**Молекулярно-генетическое тестирование на СМА.** Среди 1408 пациентов регистра молекулярно-генетический анализ был выполнен у 1322 (93,9 %) пациентов,

из них 27 были выявлены в рамках пилотных проектов неонатального скрининга в 2022 г.

**Причины проведения молекулярно-генетического анализа.** Среди 693 пациентов регистра, у которых была внесена информация о причинах проведения молекулярно-генетического анализа, основаниями направления пациента на молекулярно-генетический анализ были клинические проявления болезни (у 633 (91,3 %) пациентов), отягощенный семейный анамнез (у 19 (2,7 %) пациентов), желание пациента (у 13 (1,9 %) пациентов) и другие причины (у 28 (4,0 %) пациентов).

**Лаборатории, используемые для молекулярно-генетического анализа при диагностике СМА 5q.** Среди 1154 пациентов регистра, у которых имелись данные о том, в каких лабораториях проводился молекулярно-генетический анализ, у 713 (61,8 %) пациентов генетический анализ на СМА проводился в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова, у 246 (21,3 %) – в лабораториях региональных центров, у 136 (11,8 %) – в российских коммерческих лабораториях, у 18 (1,6 %) – в зарубежных лабораториях, в 41 (3,5 %) случае тип лаборатории не удалось уточнить.

**Источники финансирования молекулярно-генетического тестирования на СМА.** Среди 696 пациентов регистра с имеющимися данными об источниках финансирования молекулярно-генетического тестирования на СМА распределение источников финансирования было следующим: в 361 (51,9 %) случае – собственные средства пациента, в 250 (35,9 %) – федеральный бюджет, в 51 (7,3 %) – неонатальный скрининг, включая пилотные проекты, в 32 (4,6 %) – благотворительные фонды, в 2 (0,3 %) – средства в рамках добровольного медицинского страхования.

**Методы молекулярно-генетического анализа на СМА.** Среди 748 пациентов регистра с данными о методе определения наличия делеций экзона 7–8 гена *SMN1* качественный метод (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) применялись у 555 (74,2 %) пациентов, а количественные (мультиплексная амплификация лигированных зондов и полимеразная цепная реакция в режиме реального времени) – у 193 (25,8 %) пациентов. Среди 1408 пациентов регистра анализ числа копий гена *SMN2* был выполнен только у 718 (51,0 %) пациентов.

**Гетерогенность генотипов/фенотипов СМА. Ген *SMN1*.** Среди 1322 пациентов регистра с результатами генетического анализа гомозиготная делеция экзона 7 гена *SMN1* (генотип del/del) была обнаружена у 1082 (81,8 %), гетерозиготная делеция экзона 7 гена *SMN1* – у 21 (1,6 %) (del/точечная мутация – у 14, del/неизвестный патогенный вариант – у 7 пациентов), гомозиготная мутация в гене *SMN1* (точечная мутация) – у 2 (0,2 %) пациен-

тов; у 217 (16,4 %) пациентов отсутствовали данные о статусе гена *SMN1*. Распределение генотипов по гену *SMN1* было схожим для всех клинических фенотипов СМА.

**Ген *SMN2*.** Среди 718 пациентов регистра с данными о числе копий гена *SMN2* у 163 (22,7 %) было 2 копии, у 444 (61,8 %) – 3 копии, у 98 (13,6 %) – 4 копии, у 8 (1,1 %) – 5 копий, у 1 пациента было выявлено 6 копий. У большинства пациентов со СМА 1-го типа были выявлены 2 или 3 копии гена *SMN2* (у 111 (52,9 %) и 94 (44,8 %) пациентов соответственно), у большинства пациентов со СМА 2-го типа ( $n = 252$  (79,2 %)) – 3 копии гена *SMN2*, у большинства пациентов со СМА 3-го типа – 3 или 4 копии гена *SMN2* (75 (49,0 %) и 62 (40,5 %) пациента соответственно), у большинства пациентов со СМА 4-го типа ( $n = 3$  (50,0 %)) – 4 копии гена *SMN2* (табл. 4).

**Маршрутизация пациентов со СМА. Специалисты, направлявшие пациентов на консультацию к генетику.** Среди 1408 пациентов регистра с данными о специалистах, направлявших на консультацию к генетику, 669 (47,5 %) были направлены неврологом, 97 (6,9 %) – педиатром, 6 (0,3 %) – терапевтом, 3 (0,3 %) – ортопедом, 4 (0,2 %) – реаниматологом и 22 (1,6 %) – другими специалистами; 286 (20,3 %) пациентов обратились к генетику самостоятельно, без направления от специалиста, у 321 (22,8 %) пациента информация о специалисте, направившем на консультацию к генетику, отсутствовала (табл. 5).

Таблица 4. Число копий гена *SMN2* у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q

Table 4. *SMN2* gene copy number in spinal muscular atrophy 5q patients

Показатель Parameter	Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy				
	1	2	3	4	Все пациенты All patients
1 копия, $n$ (%) 1 copy, $n$ (%)	0	2 (0,6)	1 (0,7)	0	4 (0,6)
2 копии, $n$ (%) 2 copies, $n$ (%)	111 (52,9)	37 (11,6)	11 (7,2)	0	163 (22,7)
3 копии, $n$ (%) 3 copies, $n$ (%)	94 (44,8)	252 (79,2)	75 (49,0)	2 (33,3)	444 (61,8)
4 копии, $n$ (%) 4 copies, $n$ (%)	5 (2,4)	24 (7,5)	62 (40,5)	3 (50,0)	98 (13,6)
5 копий, $n$ (%) 5 copies, $n$ (%)	0	2 (0,6)	4 (2,6)	1 (16,7)	8 (1,1)
6 копий, $n$ (%) 6 copies, $n$ (%)	0	1 (0,3)	0	0	1 (0,1)
Всего пациентов Total number of patients	210	318	153	6	718

**Таблица 5. Врачи, участвующие в маршрутизации пациентов для диагностики и лечения спинальной мышечной атрофии**  
**Table 5. Doctors involved in patient routing for diagnosis and treatment of spinal muscular atrophy**

Показатель Parameter	Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy					
	1	2	3	4	Все пациенты All patients	
Число пациентов, направленных различными специалистами к генетику Number of patients referred by a specialist to a geneticist	Всего пациентов Total number of patients	446	606	273	17	1408
	Без направления от специалиста, <i>n</i> (%) Without referral from a specialist, <i>n</i> (%)	104 (23,3)	129 (21,3)	40 (14,7)	3 (17,6)	286 (20,3)
	Невролог, <i>n</i> (%) Neurologist, <i>n</i> (%)	176 (39,5)	318 (52,5)	161 (59,0)	14 (82,4)	669 (47,5)
	Педиатр, <i>n</i> (%) Pediatrician, <i>n</i> (%)	38 (8,5)	38 (6,3)	19 (7,0)	0	97 (6,9)
	Ортопед, <i>n</i> (%) Orthopedist, <i>n</i> (%)	1 (0,2)	2 (0,3)	0	0	3 (0,2)
	Реаниматолог, <i>n</i> (%) Resuscitator, <i>n</i> (%)	4 (0,9)	0	0	0	4 (0,3)
	Терапевт, <i>n</i> (%) Therapist, <i>n</i> (%)	0	2 (0,3)	4 (1,5)	0	6 (0,3)
	Другой специалист, <i>n</i> (%) Other specialist, <i>n</i> (%)	4 (0,9)	0	0	0	22 (1,6)
	Нет данных, <i>n</i> (%) No data, <i>n</i> (%)	119 (26,7)	117 (19,3)	49 (17,9)	0	321 (22,8)
Специалист, у которого наблюдался пациент Expert who observed the patient	Всего пациентов Total number of patients	446	606	273	17	1408
	Невролог, <i>n</i> (%) Neurologist, <i>n</i> (%)	176 (39,5)	321 (53,0)	171 (62,6)	12 (70,6)	693 (49,2)
	Педиатр, <i>n</i> (%) Pediatrician, <i>n</i> (%)	157 (35,2)	286 (47,2)	133 (48,7)	8 (47,1)	596 (42,3)
	Терапевт, <i>n</i> (%) Therapist, <i>n</i> (%)	2 (0,4)	13 (2,1)	18 (10,5)	4 (23,5)	37 (2,6)
	Пульмонолог, <i>n</i> (%) Pulmonologist, <i>n</i> (%)	33 (7,4)	43 (7,1)	7 (2,6)	0	83 (5,9)
	Реабилитолог, <i>n</i> (%) Rehabilitologist, <i>n</i> (%)	23 (5,2)	52 (8,6)	17 (6,2)	0	92 (6,5)
	Ортопед, <i>n</i> (%) Orthopedist, <i>n</i> (%)	53 (11,9)	155 (25,6)	85 (31,1)	1 (5,9)	295 (21,0)
	Гастроэнтеролог, <i>n</i> (%) Gastroenterologist, <i>n</i> (%)	11 (2,5)	9 (1,5)	3 (1,1)	0	23 (1,6)
	Генетик, <i>n</i> (%) Geneticist, <i>n</i> (%)	97 (21,7)	131 (21,6)	77 (28,2)	6 (3,5)	327 (23,2)

**Специалисты, у которых наблюдались пациенты со СМА.** Среди 1408 пациентов регистра большинство наблюдалось у невролога ( $n = 693$  (49,2 %)), педиатра ( $n = 596$  (42,3 %)) и генетика ( $n = 327$  (23,2 %)). Некоторым пациентам со СМА 1–3-го типа также требовалось наблюдение у ортопеда, пульмонолога, реабилитолога, гастроэнтеролога и терапевта (см. табл. 5).

**Показатели, характеризующие задержку диагностики и лечения.** Среди 1058 пациентов регистра с данными о продолжительности периода от дебюта заболевания до подтверждения диагноза медиана (Q1–Q3) этого периода составила 7 (2,0–17,0) мес (для всех пациентов): 1 (1–2) мес у пациентов, выявленных по результатам неонатального скрининга, 3 (1–7) мес

у пациентов со СМА 1-го типа, 9 (4–17) мес у пациентов со СМА 2-го типа, 20 (8–62) мес у пациентов со СМА 3-го типа и 68 (24–145) мес у пациентов со СМА 4-го типа (табл. 6).

Среди 529 пациентов регистра с данными о продолжительности периода от подтверждения диагноза до начала патогенетической терапии медиана (Q1–Q3) этого периода составила 39 (12–94) мес (для всех пациентов): 0,5 (0,0–1,5) мес у пациентов, выявленных при неонатальном скрининге, 21 (8–47) мес у пациентов со СМА 1-го типа, 59 (26–118) мес у пациентов со СМА 2-го типа, 47 (14–109) мес у пациентов со СМА 3-го типа и 87 (29–144) мес у пациентов со СМА 4-го типа (см. табл. 6).

**Таблица 6.** Показатели, позволяющие оценить задержку на этапе диагностики и лечения пациентов регистра спинальной мышечной атрофии 5q\*  
Table 6. Parameters to assess delay at the stage of diagnosis confirmation and treatment initiation of patients in the spinal muscular atrophy 5q registry\*

Показатель Parameter	Пациенты с делецией в гене SMN1, выявленные при неонатальном скрининге Patients with deletion in SMN1 gene detected at neonatal screening	Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy					Все пациенты All patients
		1	2	3	4		
Время ожидания результатов генетического анализа, мес Waiting time for genetic test results, months	Всего пациентов Total number of patients	27	309	381	199	17	937
	Среднее значение (стандартное отклонение) Mean value (standard deviation)	0,3 (0,5)	0,7 (3,7)	0,6 (1,6)	0,8 (4,8)	0,6 (0,6)	0,6 (3,2)
	Медиана Median	0	0	0	0	1,0	0
	Q1–Q3	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Продолжительность периода от дебюта заболевания до подтверждения диагноза, мес Period from the onset of the disease to confirmation of diagnosis, months	Всего пациентов Total number of patients	9	350	463	218	15	1058
	Среднее значение (стандартное отклонение) Mean value (standard deviation)	3,4 (5,3)	5,9 (11,8)	18,6 (40,6)	56,6 (98,5)	108,0 (115,6)	23,4 (58,2)
	Медиана Median	1	3	9	20	68	7
	Q1–Q3	1–2	1–7	4–17	8–62	24–145	2–17
Период от подтверждения диагноза до начала патогенетической терапии, мес Period from confirmation of diagnosis to initiation of pathogenetic therapy, months	Всего пациентов Total number of patients	4	192	229	96	2	529
	Среднее значение (стандартное отклонение) Mean value (standard deviation)	0,8 (1,0)	36,0 (49,3)	79,3 (73,9)	79,7 (91,9)	86,5 (81,3)	63,4 (72,3)
	Медиана Median	0,5	21	59	47	87	39
	Q1–Q3	0–1,5	8–47	26–118	14–109	29–144	12–94

\*Представлены данные за I квартал 2023 г. (с момента старта расширенного неонатального скрининга).

\*\*Q1–Q3 – квартиль.

\*Represents data for the first quarter of 2023 (from the start of expanded neonatal screening).

\*\*Q1–Q3 – quartile.

**Схемы лечения пациентов со СМА.** Информация о применяемой терапии была внесена в регистр только для 570 (40,5 %) пациентов. Всего у пациентов было зарегистрировано 4 терапевтических подхода: патогенетическая терапия модификаторами сплайсинга (монотерапия препаратами нусинерсен или рисдиплам), генозаместительная терапия (монотерапия препаратом онасемноген абепарвовек), переключение терапии (исходное назначение патогенетической терапии (нусинерсен или рисдиплам) с последующим переходом на генозаместительную терапию) и комбинированная терапия (начало другой патогенетической терапии после применения генозаместительной терапии).

Среди 570 пациентов регистра патогенетическую терапию модификаторами сплайсинга нусинерсеном или рисдипламом (в режиме монотерапии) получали 507 пациентов: 77,7 % пациентов со СМА 1-го типа ( $n = 157/202$ ), 94,5 % пациентов со СМА 2-го типа ( $n = 223/236$ ), 99,0 % пациентов со СМА 3-го типа ( $n = 99/100$ ) и 100 % пациентов со СМА 4-го типа ( $n = 2/2$ ). Генозаместительную терапию (в режиме моно-

терапии) получали 26 пациентов: 11,4 % пациентов со СМА 1-го типа ( $n = 23/202$ ) и 1,3 % пациентов со СМА 2-го типа ( $n = 3/236$ ). Переключение с патогенетической терапии модификаторами сплайсинга на генозаместительную было отмечено у ряда пациентов: 9,4 % пациентов со СМА 1-го типа ( $n = 19/202$ ), 4,2 % пациентов со СМА 2-го типа ( $n = 10/236$ ) и 1,0 % пациентов со СМА 3-го типа ( $n = 1/100$ ). Комбинированную терапию получали 1,5 % пациентов со СМА 1-го типа ( $n = 3/202$ ) (табл. 7).

**Возраст на момент начала проведения патогенетической терапии.** Медиана возраста пациентов на момент начала проведения патогенетической терапии составила 2,0 мес у пациентов, выявленных при неонатальном скрининге, и без дебюта клинических проявлений к началу терапии ( $n = 6$ ), 3,5 мес у пациентов, выявленных при неонатальном скрининге, и с дебютом клинических проявлений к началу терапии ( $n = 4$ ), 29,5 мес у пациентов со СМА 1-го типа ( $n = 204$ ), 86 мес у пациентов со СМА 2-го типа ( $n = 237$ ), 135,5 мес у пациентов со СМА 3-го типа ( $n = 100$ ) и 354,5 мес у пациентов со СМА 4-го типа ( $n = 2$ ) (табл. 8).

**Таблица 7.** Схемы лечения пациентов регистра спинальной мышечной атрофии 5q (данные актуальны на конец I квартала 2023 г.)

Table 7. Treatment regimens for registry spinal muscular atrophy 5q patients (data are current as of the end of first quarter of the year 2023)

Показатель Parameter		Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy				
		1	2	3	4	Все пациенты All patients
Тип терапии Type of therapy	Всего пациентов Total number of patients	202	236	100	2	570
	Патогенетическая монотерапия модификаторами сплайсинга: нусинерсеном или рисдипламом, $n$ (%) Pathogenetic monotherapy with splicing modifiers: nusinersen or risdiplam, $n$ (%)	157 (77,7)	223 (94,5)	99 (99,0)	2 (100)	507 (88,9)
	Генозаместительная терапия в режиме монотерапии, $n$ (%) Gene replacement therapy as monotherapy, $n$ (%)	23 (11,4)	3 (1,3)	0	0	26 (4,6)
	Переключение терапии*, $n$ (%) Switching therapies*, $n$ (%)	19 (9,4)	10 (4,2)	1 (1,0)	0	34 (6,0)
	Комбинированная терапия**, $n$ (%) Combination therapy**, $n$ (%)	3 (1,5)	0	0	0	3 (0,5)

\*Переключение терапии (исходно нусинерсен или рисдиплам) с последующим переходом на генозаместительную терапию.

\*\*Комбинированная терапия (назначение другой патогенетической терапии (нусинерсен или рисдиплам) после генозаместительной терапии (представлены данные 2022 г., когда критерии выбора терапии и назначения генозаместительной терапии через фонд «Круг добра» не имели строгих ограничений)) [25].

\*Switching therapy (initial administration nusinersen or risdiplam followed by switching to gene replacement therapy).

\*\*Combination therapy – administration of another pathogenic therapy (nusinersen or risdiplam) after gene replacement therapy (data from 2022, when the criteria for therapy selection and administration of gene replacement therapy through the Circle of Kindness Foundation did not have strict restrictions) [25].

Таблица 8. Возраст пациентов регистра на момент начала терапии  
Table 8. Age of registry patients at the time of therapy initiation

Показатель Parameter	Неонатальный скрининг спинальной мышечной атрофии* Neonatal screening for spinal muscular atrophy*		Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy					
	Пациенты с делецией в гене SMN1, бес- симптомные к началу терапии Patients with deletion in SMN1 gene, asymptomatic at the beginning of therapy	Пациенты с делецией в гене SMN1 с дебютом к началу терапии Patients with a deletion in the SMN1 gene with debut by the start of therapy	1	2	3	4	Все пациенты All patients	
Возраст на момент начала терапии, мес Age at the start of therapy, months	Всего пациентов Total number of patients	6	4	204	237	100	2	572
	Среднее значение (стандартное отклонение) Mean value (standard deviation)	2,3 (1,9)	3,3 (2,5)	46,2 (54,4)	106,2 (79,6)	161,0 (113,4)	354,5 (163,3)	93,3 (89,4)
	Медиана Median	2,0	3,5	29,5	86,0	135,5	354,5	66,5
	Q1–Q3**	1,0–2,0	1,5–5,0	11,0–60,0	51,0–147,0	78,5–197,0	239,0–470,0	30,0–135,0

\*Представлены данные за I квартал 2023 г. (с момента старта расширенного неонатального скрининга).

\*\*Q1–Q3 – квантиль.

\*Represents data for the first quarter of 2023 (from the start of expanded neonatal screening).

\*\*Q1–Q3 – quartile.

## Обсуждение

Проведенное ретроспективное когортное исследование включало данные пациентов из всех федеральных округов Российской Федерации, полученные из регистра пациентов со СМА 5q за период с 1 января 2020 г. по 31 марта 2023 г. Основные, дополнительные и поисковые цели исследования были достигнуты.

По состоянию на 31 марта 2023 г. в рамках данного ретроспективного когортного исследования были получены данные о 1408 пациентах со СМА из 79 регионов, представлявших все федеральные округа Российской Федерации.

Следует отметить, что рассматриваемый период внесения данных о пациентах в регистр СМА 5q (с 1 января 2020 г. по 31 марта 2023 г.) не позволял получить достаточный объем информации по пилотным проектам неонатального скрининга по выявлению

СМА 5q (дата начала: II квартал 2022 г.) и федерального расширенного неонатального скрининга на СМА 5q (дата начала: 1 января 2023 г.), в связи с чем не представлялось возможным провести анализ истинной частоты выявления заболевания [26].

Согласно проведенному ретроспективному анализу, расчетная частота выявления СМА 5q в Российской Федерации в 2019 и 2020 гг. составила 6,5 и 5,6 случая на 100 тыс. живых новорожденных соответственно. Данный показатель по России был ниже среднегодового показателя в мире (~9,1 случая на 100 тыс. новорожденных) [5, 7]. Распространенность СМА 5q по России рассчитывали по возрастным группам, что не позволяет сравнить полученные расчетные показатели со средним показателем распространенности СМА 5q в мире (1–2 случая на 100 тыс. населения). Расчетная распространенность СМА 5q в России

по возрастным группам была самой большой для возраста 0–4 года, что соответствует дебюту СМА 1–3-го типа (см. табл. 3).

С 2023 г. СМА 5q включена в расширенный неонатальный скрининг, что позволяет корректно рассчитывать годовую частоту выявления СМА 5q в пересчете на общее число новорожденных в России. Так, по данным за 2023 г., среди 1 230 000 исследованных новорожденных было выявлено 117 случаев СМА 5q. Таким образом, частота выявления СМА 5q составила 1:10 512 новорожденных [27].

Структура частоты выявления заболевания в различных регионах РФ была неоднородной, при этом в части регионов частота выявления была низкой. Максимальное число пациентов со СМА 5q наблюдалось в таких крупных регионах Российской Федерации, как Краснодарский край ( $n = 104$ ), Москва ( $n = 89$ ), Республика Башкортостан ( $n = 80$ ), Свердловская область ( $n = 64$ ), Санкт-Петербург ( $n = 60$ ), Московская область ( $n = 51$ ) и Ростовская область ( $n = 47$ ). Эти результаты можно объяснить большей распространенностью СМА 5q среди населения перечисленных регионов, разнообразным этническим составом, но при этом также нельзя исключить и большую доступность медицинской помощи пациентам с генетическими болезнями. Требуются дальнейшее изучение данного вопроса и получение информации о распространенности СМА 5q в различных регионах с целью дальнейшего развития медико-генетической службы в субъектах Российской Федерации.

Доли пациентов мужского и женского пола в регистре пациентов со СМА 5q были схожими: 49,4 % ( $n = 696$ ) мальчиков и 50,6 % ( $n = 712$ ) девочек. Также не выявлено существенной разницы в распределении пациентов по полу в зависимости от типа СМА.

Распределение пациентов в российском регистре по типу СМА было схожим с данными иранского, аргентинского и испанского регистров СМА 5q: у большинства пациентов отмечена СМА 2-го типа (45,2 % в российском регистре, 44,9 % в аргентинском регистре, 36,6 % в иранском регистре, 48,5 % в испанском регистре) и 1-го типа (33,2 % в российском регистре, 30,0 % в аргентинском регистре, 36,8 % в иранском регистре, 22,0 % в испанском регистре) [28–30]. Таким образом, распределение пациентов с различными типами СМА 5q в Российской Федерации отличалось от ранее опубликованных расчетных показателей по выявлению СМА 5q в США, согласно которым доля пациентов со СМА 1-го типа составляет ~60 %, СМА 2-го типа – 29 %, СМА 3-го типа – 13 % [31]. Предположительно причиной полученной разницы в распределении пациентов с различными типами СМА 5q может быть более раннее внедрение программ неонатального скрининга на территории США [32].

Как известно, семьи с отягощенным анамнезом развития наследственных заболеваний относятся

к группе риска и требуют тщательного наблюдения. В проведенном нами анализе семейный анамнез СМА 5q выявлен в 106 (13,9 %) случаях. Особенно важным этапом в наблюдении таких семей является проведение генетического консультирования при планировании беременности для проведения профилактики повторного рождения больных детей в этих семьях. Тем не менее в нашем ретроспективном анализе у большинства пациентов наблюдались спорадические случаи развития СМА 5q ( $n = 657$  (86,1 %)).

Клинические проявления болезни были основной причиной направления на молекулярно-генетический анализ у 633 (91,3 %) пациентов.

Исследование с целью выявления СМА 5q проводили преимущественно в лаборатории Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова (у 713 (61,8 %) пациентов) и лабораториях региональных центров (у 246 (21,3 %) пациентов).

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям по лечению СМА 5q, для диагностики необходимо использовать количественные методы: мультиплексную амплификацию лигированных зондов и полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени. Однако в условиях реальной клинической практики в период проведения ретроспективного анализа эти методы использовали только в 25,8 % ( $n = 193$ ) случаев; чаще применялся качественный метод – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (555 (74,2 %) случаев). Данные о числе копий гена *SMN2* (основного модифицирующего фактора СМА 5q) представлены в регистре только у 51,0 % пациентов ( $n = 718$ ). Большинство пациентов со СМА 1-го типа имели 2–3 копии гена *SMN2*, пациенты со СМА 2-го типа – 3 копии гена *SMN2*, пациенты со СМА 3-го типа – 3–4 копии гена *SMN2*, пациенты со СМА 4-го типа – 4 копии гена *SMN2*. Выявленный низкий уровень определения количества копий гена *SMN2* (для сравнения: в иранском регистре СМА 5q тестирование на число копий гена *SMN2* проведено в 77 % случаев [28]) обусловлен тем, что данный анализ не являлся обязательным до момента регистрации патогенетической терапии в Российской Федерации. В настоящее время число копий гена *SMN2* является одним из критериев выбора вида терапии у пациентов со СМА 5q и определяется у всех новорожденных с подтвержденным диагнозом СМА 5q. Проведение расширенного неонатального скрининга позволяет получать регулярно объективную информацию о распределении пациентов в зависимости от числа копий гена *SMN2*. Так, по результатам скрининга за 2023 г., распределение пациентов было следующим: среди 120 пациентов с диагностированным заболеванием у 43 (35,83 %) выявлено 2 копии гена *SMN2*, у 31 (25,83 %) – 3 копии гена *SMN2*, у 32 (26,67 %) – 4 копии гена *SMN2*, у 1 (0,8 %) – 5 копий гена *SMN2*. Также у 13 (10,83 %) обнаружены химерные варианты генотипов [27]. Выявленная тен-

денция к увеличению числа пациентов с большим количеством копий гена *SMN2* ( $\geq 4$  копий) схожа с данными, полученными в Германии в рамках пилотных проектов скрининга новорожденных, в которых доля таких пациентов составила около 40 % [33].

В настоящее время ситуация с проведением молекулярно-генетического тестирования болезни значительно улучшилась в связи с развитием оказания медицинской помощи пациентам со СМА 5q. По состоянию на 2024 г. диагноз устанавливается с применением количественных методов диагностики как на бессимптомной стадии болезни в рамках расширенного скрининга новорожденных, так и при наличии симптомов,стораживающих в отношении СМА, у пациентов, по разным причинам не охваченных программой скрининга новорожденных [34].

Своевременная диагностика наследственных заболеваний и назначение патогенетической терапии являются ключевыми факторами, которые могут значимо влиять на прогноз заболевания и исходы у пациентов. Важными с точки зрения практического здравоохранения являются ряд параметров, требующих динамической оценки. К ним относится длительность периода от дебюта болезни до подтверждения диагноза СМА5q. Проведенный анализ показал, что медиана задержки диагноза составила 3 мес для СМА 1-го типа ( $n = 350$ ), 9 мес для СМА 2-го типа ( $n = 463$ ), 20 мес для СМА 3-го типа ( $n = 218$ ) и 68 мес для СМА 4-го типа. Задержка диагноза является общемировой проблемой при СМА [28, 29, 35]. В нашем случае она зависела от типа СМА и была дольше при СМА 3-го и 4-го типов, что можно объяснить поздней манифестацией болезни, неспецифичностью минимальных клинических проявлений и постепенностью их развития. Недостаточная информированность об особенностях СМА 3–4-го типа обычно приводит к длительному дифференциально-диагностическому поиску других неврологических заболеваний. Проведение скрининга новорожденных позволяет выявлять пациентов на досимптомной стадии заболевания. Однако у пациентов с тяжелым вариантом заболевания развитие клинических симптомов может отмечаться еще до подтверждения диагностики в рамках скрининга, что и было зафиксировано у 4 пациентов в проведенном нами анализе.

В работах по изучению естественного течения заболевания были получены данные, свидетельствующие о том, что более раннее появление первых симптомов коррелирует с тяжестью заболевания [36]. По сравнению с данными, представленными С.В. Лин и соавт. (2015 г.), возраст российских пациентов со СМА 1–2-го типа на момент дебюта болезни (медиана возраста – 3,0 и 10,0 мес соответственно) был схожим, а для СМА 3-го типа на момент дебюта болезни (медиана возраста – 25 мес) был значительно ниже, чем в цитируемом исследовании (медиана возраста – 39 мес) [35].

К другим важным временным параметрам, характеризующим сроки оказания медицинской помощи пациентам со СМА 5q, относится длительность периода от подтверждения диагноза до начала патогенетической терапии. Проведенное нами исследование показало, что при всех типах СМА наблюдалась значительная задержка начала терапии: медиана показателя составила 21 мес для СМА 1-го типа ( $n = 192$ ), 59 мес для СМА 2-го типа ( $n = 229$ ), 47 мес для СМА 3-го типа ( $n = 96$ ) и 87 мес для СМА 4-го типа ( $n = 2$ ). Это свидетельствует о важности медицинско-социального аспекта СМА 5q как заболевания, требующего максимально раннего начала терапии как фактора, позволяющего достичь максимальной эффективности лечения и снизить раннюю инвалидизацию, особенно у детей со СМА 1–2-го типа (по данным проведенного ретроспективного анализа, 97,7 % пациентов со СМА 1-го типа и 86,1 % пациентов со СМА 2-го типа имели статус «инвалид детства»). При этом, по ограниченным данным за I квартал 2023 г., показано, что медиана ожидания лечения у пациентов с делецией гена *SMN1*, выявленных при неонатальном скрининге, составила всего 0,5 мес, что отражает эффективность проведения массового неонатального скрининга в реальной клинической практике в отношении оптимизации сроков получения терапии.

В нашем исследовании также отмечено, что на момент проведения ретроспективного анализа информация о применяемой патогенетической терапии была указана только для 40,5 % пациентов регистра. Это не отражает точную информацию о доступе к терапии из-за неполноты исходных данных. В разных странах показатель доступа к терапии варьирует. Так, например, в иранском регистре СМА 5q терапия была доступна у 76,6 % пациентов, в аргентинском регистре СМА – у 68 % пациентов [28, 29]. В Российской Федерации в настоящее время практически все пациенты детского возраста получают патогенетическую терапию через фонд «Круг добра», регулирующий лекарственное обеспечение детей с орфанными болезнями, включая СМА 5q [25].

Проведенный анализ регистра показал, что большинство пациентов получают монотерапию разными патогенетическими препаратами. В редких случаях пациентов переключают с патогенетической терапии модификаторами сплайсинга на генозаместительную терапию. Анализ причин, повлекших необходимость переключения, в данном исследовании не проводился.

В единичных случаях применялась комбинированная терапия (назначение модификаторов сплайсинга после применения генозаместительной терапии). Анализ причин применения данного подхода не проводился. В 2024 г. был обновлен международный консенсус по генозаместительной терапии СМА 5q, в котором указано, что комбинированная терапия не должна

применяться в реальной клинической практике в связи с отсутствием убедительных доказательств о превосходящей эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией [37]. Российские эксперты придерживаются схожего мнения и не считают необходимым рекомендовать комбинированную терапию у пациентов со СМА 5q [38].

**Ограничения в исследовании.** В настоящем исследовании имелись ограничения, характерные для наблюдательных исследований. Источник данных мог содержать неполные данные о пациентах, если они были получены в учреждениях, не являющихся частью интегрированной сети передачи данных, зарегистрированной АО «Астон Консалтинг». Кроме того, отдельные индивидуальные карты пациентов могли содержать возможные технические ошибки ввода при заполнении и быть неполными из-за отсутствия данных. Также было отмечено, что

не все главные внештатные специалисты по медицинской генетике в регионах вводили данные о всех выявленных пациентах со СМА 5q в систему, и выборка пациентов могла быть неполной и не отражала реальную частоту выявления и распространенность СМА 5q в стране (проблема предвзятости при отборе).

### Заключение

Проведенное ретроспективное исследование позволило оценить современные подходы к диагностике и лечению пациентов со СМА 5q, применяемые в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации, оценить их в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и выявить потенциал для оптимизации сроков диагностики и доступа к терапии с целью улучшения оказания медицинской помощи пациентам со СМА 5q.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015;33(4):831–46. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.004
- Prior T.W., Leach M.E., Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. In: GeneReviews®. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>.
- Lefebvre S., Bürglen 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
- Roberts D.F., Chavez J., Court S.D. The genetic component in child mortality. *Arch Dis Child* 1970;45(239):33–8. DOI: 10.1136/adc.45.239.33
- Sugarman E.A., Nagan N., Zhu H. et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: Clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet* 2012;20(1):27–32. DOI: 10.1038/ejhg.2011.134
- Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Spiridonova M.G. et al. Spinal muscular atrophy carrier frequency in Russian Federation. *ASHG* 2016;2476. DOI: 10.13140/RG.2.2.16245.60642
- Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F. et al. SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005
- Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J. 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
- Mikhailchuk K., Shchagina O., Chukhrova A. et al. Pilot program of newborn screening for 5q spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Int J Neonat Screening* 2023;9(2):29. DOI: 10.3390/ijns9020029
- Kiselev A., Maretina M., Shtykalova S. et al. Establishment of a pilot newborn screening program for spinal muscular atrophy in Saint Petersburg. *Int J Neonat Screening* 2024;10(1):9. DOI: 10.3390/ijns10010009
- Peeters K., Chamova T., Jordanova A. Clinical and genetic diversity of *SMN1*-negative proximal spinal muscular atrophies. *Brain* 2014;137(Pt 11):2879–96. DOI: 10.1093/brain/awu169
- Russman B.S. Spinal muscular atrophy: Clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol* 2007;22(8):946–51. DOI: 10.1177/0883073807305673
- Tizzano E.F., Finkel R.S. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscul Disord* 2017;27(10):883–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.05.011
- Feldkötter M., Schwarzer V., Wirth R. et al. Quantitative analyses of *SMN1* and *SMN2* based on real-time lightCycler PCR: Fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002;70(2):358–68. DOI: 10.1086/338627
- Visser J., van den Berg-Vos R.M., Franssen H. et al. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. *Arch Neurol* 2007;64(4):522–8. DOI: 10.1001/archneur.64.4.522
- Prior T.W., Krainer A.R., Hua Y. et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the *SMN2* gene. *Am J Hum Genet* 2009;85(3):408–13. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.08.002
- Ахьямова М.А., Шагина О.А., Поляков А.В. Факторы, модифицирующие течение спинальной мышечной атрофии 5q. *Нервно-мышечные болезни* 2023;13(4):62–73. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-62-73
- Akhkyamova M.A., Shchagina O.A., Polyakov A.V. Factors modifying the course of spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):62–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/22228721-2023-13-4-62-73
- Клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593_3). Clinical Recommendations “Proximal spinal muscular atrophy 5q”. Ministry of Health of Russia, 2023. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593_3). (In Russ.).
- Благотворительный фонд помощи больным спинальной мышечной атрофией и другими нервно-мышечными заболеваниями «Семьи СМА». Доступно по: <https://f-sma.ru>. Charitable foundation for helping patients with spinal muscular atrophy and other neuromuscular diseases “Families of SMA”. Available at: <https://f-sma.ru>. (In Russ.).
- Vlodavets D., Reshetov D., Germanenko O. et al. SMA registry in Russia. *Neuromuscul Disord* 2017;27:S96–S249. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.06.137
- Hodgkinson V.L., Oskoui M., Lounsbury J. et al. The Canadian Neuromuscular Disease Registry (CNDR): A national spinal muscular atrophy registry for real-world evidence. *Can J Neurol Sci* 2020;47(6):810–5. DOI: 10.1017/cjn.2020.111

22. Finkel R.S., Day J.W., de Vivo D.C. et al. RESTORE: A prospective multinational registry of patients with genetically confirmed spinal muscular atrophy – rationale and study design. *J Neuromuscul Dis* 2020;7(2):145–52. DOI: 10.3233/JND-190451
23. Pechmann A., König K., Bernert G. et al. SMARtCARE – a platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):18. DOI: 10.1186/s13023-019-0998-4
24. Lemoine M., Gomez M., Grimaldi L. et al. Le registre national SMA France: Des résultats déjà encourageants [The SMA France national registry: Already encouraging results]. *Med Sci (Paris)* 2021;37:25–9. DOI: 10.1051/medsci/2021187
25. Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) «Круг добра». Доступно по: <https://фондкругдобра.рф/о-фонде/документы-фонда/>. The Circle of Kindness Foundation. Foundation to support children with severe life-threatening and chronic diseases, including rare diseases. Available at: <https://фондкругдобра.рф/о-фонде/документы-фонда/>. (In Russ.).
26. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и/или наследственными заболеваниями». Москва, 2022. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 274n “On Approval of the Procedure for the Provision of Medical Care to Patients with Congenital and/or Hereditary Diseases”. Moscow, 2022. (In Russ.).
27. Воронин С.В., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В. и др. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2024;103(1):16–29. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29  
Voronin S.V., Zakharova E.Yu., Baydakova G.V. et al. Advanced neonatal screening for hereditary diseases in Russia: First results and future prospects. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2024;103(1):16–29. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29
28. Mansouri V., Heidari M., Bemanalizadeh M. et al. The first report of Iranian registry of patients with spinal muscular atrophy. *J Neuromuscul Dis* 2023;10(2):211–25. DOI: 10.3233/JND-221614
29. Vazquez G.A., Nasif S., Marciano S. et al. Sociodemographic and clinical characteristics and access to health care in patients with spinal muscular atrophy in Argentina. *Front Neurol* 2023;14:1179692. DOI: 10.3389/fneur.2023.1179692
30. Cattinari M.G., de Lemus M., Tizzano E. RegistrAME: The Spanish self-reported patient registry of spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2024;19:76–89. DOI: 10.1186/s13023-024-03071-7
31. Lally C., Jones C., Farwell W. et al. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy type I, II, and III in the United States. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):175–81. DOI: 10.1186/s13023-017-0724-z
32. Singh S., Ojodu J., Kemper A.R. et al. Implementation of newborn screening for conditions in the United States first recommended during 2010–2018. *Int J Neonatal Screen* 2023;9:20. DOI: 10.3390/ijns9020020
33. Muller-Felber W., Villa K., Schwartz O. et al. Infants diagnosed with spinal muscular atrophy and 4 *SMN2* copies through newborn screening – opportunity or burden? *J Neuromuscul Dis* 2020;7(2):109–17. DOI: 10.3233/JND-200475
34. Описание программы расширенного неонатального скрининга и программы медико-генетического консультирования и генетического исследования у пациентов с симптомами СМА. Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова. Доступно по: <https://med-gen.ru>. Description of the expanded neonatal screening program and the program of medical and genetic counseling and genetic testing in patients with symptoms of SMA. Research Centre for Medical Genetics. Available at: <https://med-gen.ru>. (In Russ.).
35. Lin C.W., Kalb S.J., Yeh W.S. 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
36. 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;83(9):810–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000741
37. Kirschner J., Bernert G., Butoianu N. et al. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2024;51:73–78. DOI: 10.1016/j.ejpn.2024.06.001
38. Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В. и др. Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна* 2021;2(1):7–9. DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-1-7-9  
Artemyeva S.B., Belousova E.D., Vlodavets D.V. et al. Consensus on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Nevrologicheskiy zhurnal im. L.O. Badalyana = L.O. Badalyan Neurological Journal* 2021;2(1):7–9. (In Russ.). DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-1-7-9

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Дарине Вячеславовне Громыко (контрактная исследовательская организация «К-Ресерч», Смоленск, Россия) за помощь в подготовке рукописи. Авторы благодарят компанию АО «Астон Консалтинг» за техническую организацию и сопровождение исследования, а также Наталию Юрьевну Дмитриеву за статистическую и аналитическую подготовку данных для рукописи.  
**Acknowledgments.** The authors are grateful to Darina Vyacheslavovna Gromyko (Contract Research Organization K-Research, Smolensk, Russia) for her assistance in preparing the manuscript. The authors are grateful to Aston Consulting JSC for the technical organization and support of the study, as well as to Natalya Yuryevna Dmitrieva for the statistical and analytical preparation of data for the manuscript.

#### Вклад авторов

Д.В. Влодавец: разработка дизайна исследования, интерпретация полученных данных;  
С.И. Куцев, О.А. Шагина, А.В. Поляков: написание и редактирование статьи.

#### Authors' contribution

D.V. Vlodavets: development of the study design, interpretation of the obtained data;  
S.I. Kutsev, O.A. Shchagina, A.V. Polyakov: writing and editing the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

В.Д. Влодавец / V.D. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>  
О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>  
А.В. Поляков / A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>  
С.И. Куцев / S.I. Kutsev: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

**Конфликт интересов.** Д.В. Влодавец является главным исследователем в клинических исследованиях препарата риддилам NCT02913482, NCT02908685, NCT03779334 (F. Hoffmann La Roche Ltd), препарата нусинерсен NCT04089566, NCT04729907 (Biogen Idec Research Limited), препарата бранаплам NCT02268552 (Novartis Pharmaceuticals), препарата ANB-004 NCT05747261 (АО «Биокад»). Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** D.V. Vlodavets is the principal investigator in clinical trials of the drug riddiplam NCT02913482, NCT02908685, NCT03779334 (F. Hoffmann La Roche Ltd), nusinersen NCT04089566, NCT04729907 (Biogen Idec Research Limited), branaplam NCT02268552 (Novartis Pharmaceuticals), ANB-004 NCT05747261 (Biocad JSC). The remaining authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия).

**Funding.** The study was supported by Novartis Pharma LLC (Russia).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование было одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Москва, Россия) (протокол № 08 от 13 мая 2022 г.).

**Compliance with patient rights and bioethics rules.** The study was approved by an independent interdisciplinary committee for ethical review of clinical trials (Moscow, Russia) (protocol No. 08 of May 13, 2022).

#### Участники регистра

1. Аксянова Хасяня Фатиховна, ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород.
2. Алексеева Татьяна Львовна, медико-генетическая консультация ГБУ Республики Марий Эл «Перинатальный центр», Йошкар-Ола.
3. Афанасьева Наталья Алексеевна, медико-генетический центр перинатального центра ГБУ Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь.
4. Бакулина Елена Геннадьевна, АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», Ставрополь.
5. Беляшова Елена Юрьевна, медико-генетическая консультация ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2», Оренбург.
6. Вафина Зульфия Ильсуровна, ГАУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань.
7. Величко Светлана Михайловна, Брянский клинико-диагностический центр, Брянск.
8. Габисова Юлия Валерьевна, ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания, Владикавказ.
9. Зуева Галина Анатольевна, Центр детской неврологии и медицинской реабилитации ГБУЗ «Детская клиническая больница № 2», Тверь.
10. Иринина Наталья Анатольевна, ГБУЗ «Владимирская областная клиническая больница», Владимир.
11. Кашко Татьяна Николаевна, ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск.
12. Колбасин Лев Николаевич, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства», Сургут.
13. Кох Эмилия Эдуардовна, КГБУЗ «Красноярский краевой медико-генетический центр», Красноярск.
14. Краева Людмила Сергеевна, медико-генетический центр (генетическая клиника) Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск.
15. Кузьмичева Инесса Александровна, медико-генетический центр ГБУЗ Калужской области «Калужская областная клиническая больница», Калуга.
16. Лашевич Полина Дмитриевна, Кубанская межрегиональная медико-генетическая консультация ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар.
17. Максимова Юлия Владимировна, медико-генетический центр ГБУЗ Новосибирской области «Клинический центр охраны здоровья семьи и репродукции», Новосибирск.
18. Минайчева Лариса Ивановна, Научно-исследовательский институт медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск.
19. Никонов Александр Михайлович, медико-генетический центр (генетическая клиника) КГБУЗ «Консультативно-диагностический центр Алтайского края», Барнаул.
20. Оцова Ольга Викторовна, ГАУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург.
21. Ацирова Полина Вячеславовна, клиника патологии позвоночника и редких заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган.
22. Павельева Оксана Павловна, ГБУ «Перинатальный центр», Курган.
23. Папина Юлия Олеговна, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.
24. Сайдаева Джамалия Хамидовна, ГБУ «Республиканский перинатальный центр», Грозный.
25. Сайфулина Елена Владимировна, ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», Уфа.
26. Серебренникова Элеонора Борисовна, ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница», Пермь.
27. Солдатова Анастасия Анатольевна, ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», Южно-Сахалинск.
28. Соловьев Сергей Владимирович, филиал «Псковский городской» ГБУЗ Псковской области «Псковская областная клиническая больница», Псков.
29. Сопрунова Ирина Владимировна, Министерство здравоохранения Астраханской области, ГБУЗ Астраханской области «Центр охраны здоровья семьи и репродукции», Астрахань.
30. Ставцева Светлана Николаевна, Департамент здравоохранения Орловской области, консультативно-диагностический центр перинатального центра БУЗ Орловской области «Клинический многопрофильный центр им. З.И. Круглой», Орел.
31. Тебиева Инна Сослановна, ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания, Владикавказ.
32. Тухканен Екатерина Викторовна, ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск.
33. Федотова Татьяна Валерьевна, БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж.
34. Черникова Виктория Валерьевна, медико-генетическая консультация ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середякина», Самара.
35. Шведун Елена Владимировна, ГУ «Республиканская детская клиническая больница», Сыктывкар.
36. Шелкова Елена Владимировна, медико-генетический центр перинатального центра ГУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза.
37. Шиповскова Екатерина Евгеньевна, ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1», Волгоград.

38. Эрбис Галина Александровна, медико-генетическая консультация ГБУЗ «Тамбовская областная детская клиническая больница», Тамбов.  
39. Якубовский Григорий Иосифович, ГБУ «Рязанский областной клинический перинатальный центр», Рязань.

Registry participants

1. Aksyanova Khasyanya Fatikhovna, Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod.
2. Alekseeva Tatyana Lvovna, Medical and Genetic Consultation, Perinatal Center, Yoshkar-Ola.
3. Afanasyeva Nataliya Alekseevna, Medical and Genetic Center, Perinatal Center, N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol.
4. Bakulina Elena Gennadyevna, Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, Stavropol.
5. Belyashova Elena Yuryevna, Medical and Genetic Consultation, Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2, Orenburg.
6. Vafina Zulfiya Iisurovna, Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan.
7. Velichko Svetlana Mikhaylovna, Bryansk Clinical and Diagnostic Center, Bryansk.
8. Gabisova Yulia Valeryevna, Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia – Alania, Vladikavkaz.
9. Zueva Galina Anatolyevna, Center for Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation, Children's Clinical Hospital No. 2, Tver.
10. Irinina Natalya Anatolyevna, Vladimir Regional Clinical Hospital, Vladimir.
11. Kashko Tatyana Nikolaevna, Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk.
12. Kolbasin Lev Nikolaevich, Surgut District Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Surgut.
13. Kokh Emiliya Eduardovna, Krasnoyarsk Regional Medical and Genetic Center, Krasnoyarsk.
14. Kraeva Lyudmila Sergeevna, Medical Genetics Center (Genetic Clinic), Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk.
15. Kuzmicheva Inessa Aleksandrovna, Medical and Genetic Center, Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga.
16. Lashevich Polina Dmitrievna, Kuban Interregional Medical and Genetic Consultation, Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky of the Ministry of Health of Krasnodar Region, Krasnodar.
17. Maksimova Yuliya Vladimirovna, Medical and Genetic Center, Clinical Center for Family Health Protection and Reproduction, Novosibirsk.
18. Minaycheva Larisa Ivanovna, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk.
19. Nikonov Aleksandr Mikhaylovich, Medical and Genetic Center (Genetic Clinic), Consultative and Diagnostic Center of Altai Krai, Barnaul.
20. Ovsova Olga Viktorovna, Clinical and Diagnostic Center “Maternal and Child Health Protection”, Ekaterinburg.
21. Ochirova Polina Vyacheslavovna, Clinic of Spine Pathology and Rare Diseases, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov, Ministry of Health of Russia, Kurgan.
22. Pavelyeva Oksana Pavlovna, Perinatal Center, Kurgan.
23. Papina Yuliya Olegovna, Research Clinical Institute of Pediatrics and Children's Surgery named after Academician Y.E. Veltishev, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow.
24. Saydaydaeva Dzhamilya Khamidovna, Republican Perinatal Center, Grozny.
25. Sayfullina Elena Vladimirovna, Republican Medical and Genetic Center, Ufa.
26. Serebrennikova Eleonora Borisovna, Krai Children's Clinical Hospital, Perm.
27. Soldatova Anastasiya Anatolyevna, Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk.
28. Solovveyev Sergey Vladimirovich, branch “Pskov City” of the Pskov Regional Clinical Hospital, Pskov.
29. Soprunova Irina Vladimirovna, Ministry of Health of the Astrakhan region, Family Health and Reproduction Center, Astrakhan.
30. Stavtseva Svetlana Nikolaevna, Orel Oblast Department of Health Care, Consultative and Diagnostic Center, Perinatal Center, Z.I. Kruglaya Clinical Multiprofile Center, Orel.
31. Tebieva Inna Soslanovna, Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia – Alania, Vladikavkaz.
32. Tukhkanen Ekaterina Viktorovna, Republican Hospital named after V.A. Baranov, Petrozavodsk.
33. Fedotova Tatyana Valeryevna, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh.
34. Chernikova Viktoriya Valeryevna, Medical and Genetic Consultation, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara.
35. Shvedun Elena Vladimirovna, Republican Children's Clinical Hospital, Syktyvkar.
36. Shelkova Elena Vladimirovna, Medical and Genetic Center, Perinatal Center, Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza.
37. Shipovskova Ekaterina Evgenyevna, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd.
38. Erbis Galina Aleksandrovna, Medical and Genetic Consultation, Tambov Regional Children's Clinical Hospital, Tambov.
39. Yakubovskiy Grigoriy Iosifovich, Ryazan Regional Clinical Perinatal Center, Ryazan.