Диагностика СМА у взрослых пациентов: симптомы и «красные флаги»

> Взрослый пациент со СМА — не обязательно пациент с дебютом заболевания после 18 лет возрасте. Большинство взрослых больных имеют СМА 2-го или 3-го типа, начавшуюся в детстве; истинная СМА 4-го типа с поздним дебютом встречается редко. Поэтому важно уточнять не только возраст обращения, но и раннее моторное развитие, наивысший достигнутый двигательный навык и последующую утрату функций [1–3].

Клинический паттерн

Для 5q-СМА типична хроническая, безболевая, преимущественно симметричная слабость проксимальных мышц, обычно более выраженная в ногах. Пациенту трудно бегать, подниматься по лестнице, вставать со стула или пола без опоры на руки; появляется характерная «утиная походка», возникают «спотыкания», частые падения и снижение общей физической выносливости. При осмотре выявляют слабость сгибателей бедра и четырехглавой мышцы, позже — мышц плечевого пояса, а также гипотрофии скелетной мускулатуры, гипо- или арефлексию. Возможны фасцикуляции, судороги, мелкоамплитудный постуральный тремор пальцев – так называемый миниполимиоклонус [1–4].

У взрослых с ранним дебютом СМА фенотип дополняют сколиоз (особенно при СМА 2-го типа), контрактуры суставов, деформации грудной клетки, потеря ходьбы, дыхательные и бульбарные нарушения. При позднем дебюте течение обычно медленнее, а самостоятельная ходьба сохраняется длительное время.

Клинические признаки, требующие исследования гена *SMN1*

- Медленно прогрессирующая проксимальная слабость ног, затруднение вставания и подъема по лестнице, частые падения.
- Сочетание мышечных гипотрофий, фасцикуляций и сниженных рефлексов при сохранной чувствительности.
- Хронические нейрогенные изменения при игольчатой электромиографии (ЭМГ) без убедительных признаков поражения верхнего мотонейрона.
- Диагноз «миопатия», «мышечная дистрофия» или «болезнь мотонейрона», не подтвержденный молекулярно-генетически и не объясняющий весь фенотип.
- Умеренное повышение креатинфосфокиназы (КФК) при проксимальной слабости: оно не исключает СМА и способно направить диагностический поиск по ложному «миопатическому» пути.
- Сколиоз неясного происхождения, задержка моторного развития, позднее начало ходьбы либо сходный фенотип у братьев-сестер пациента [4–6].

Отсутствие семейного анамнеза ожидаемо при аутосомно-рецессивном заболевании (с учетом небольшого размера семей в современном обществе) и не должно снижать диагностическую настороженность. Нормальный уровень КФК, сохранность отдельных сухожильных/надкостничных рефлексов и отсутствие явных фасцикуляций также не исключают диагноз СМА. По данным Российского центра неврологии и нейронаук, в российской когорте из 50 взрослых пациентов со СМА медиана задержки установления правильного диагноза при типах болезни 3 и 4 составила 108 месяцев; среди ошибочных диагнозов преобладала «миопатия» [5].

Что нехарактерно для типичной 5q-СМА («красные флаги»)

Сохранность чувствительности и глазодвигательных функций, отсутствие тазовых нарушений и пирамидных знаков поддерживают диагноз. Напротив, выраженная сенсорная симптоматика, спастичность, офтальмоплегия, ранние сфинктерные расстройства, отчетливые когнитивные изменения, интенсивная боль, острое или быстро прогрессирующее течение, а также стойкая асимметрия симптоматики требуют поиска другой причины. Бульбарные и дыхательные нарушения возможны у взрослых с детским дебютом, но менее характерны для истинного 4-го типа СМА [1–3].

Молекулярно-генетический алгоритм

Подтверждающий тест первой линии — количественный анализ числа копий экзона 7 гена *SMN1* методом, валидированным для сложного локуса *SMN1/SMN2* (например, методика MLPA, количественная или цифровая ПЦР). При характерном фенотипе ожидание проведения игольчатой ЭМГ не должно задерживать направление биоматериала на анализ гена *SMN1* [1, 4, 7]. Возможные варианты молекулярно-генетического результата:

1. *0 копий 7-го экзона* гена *SMN1*. Гомозиготная делеция *SMN1* выявляется примерно у 95% пациентов и подтверждает диагноз 5q-СМА при согласующемся фенотипе.

2. *1 копия 7-го экзона* гена *SMN1*. В таком случае необходимо секвенировать «сохранный» аллель: сочетание делеции одного аллеля с точковой мутацией второго аллеля *SMN1* подтверждает диагноз. Одна копия нормального по длине гена *SMN1* без выявления у данного пациента второй мутации означает лишь гетерозиготное носительство делеции, а не доказанную причину симптомов.

3. *2 копии 7-го экзона* гена *SMN1 – недиагностический результат*. В таком случаев при убедительном фенотипе в пользу СМА необходимо обсудить с генетиком специализированный анализ редких генетических вариантов, сложных генных перестроек и *SMN1*-гибридных генов. Обычная панель или стандартное экзомное секвенирование могут некорректно оценивать число копий из-за высокой гомологии *SMN1* и *SMN2*. Если полноценное исследование гена *SMN1* дало отрицательный результат, переходят к поиску других редких форм спинальных амиотрофий и других нервно-мышечных заболеваний [7–9].

Вспомогательные исследования

Игольчатая ЭМГ выявляет хроническую денервацию и реиннервацию скелетных мышц, потенциалы двигательных единиц увеличенной амплитуды и длительности, сниженный рекрутмент. Сенсорные ответы при исследовании невральной проводимости обычно сохранены. Эти данные подтверждают поражение нижнего мотонейрона, но неспецифичны и не заменяют молекулярную верификацию диагноза. Изолированная стимуляционная электронейромиография без игольчатого исследования может быть малоинформативной [4, 5].

Уровень КФК у пациентов со СМА бывает нормальным или умеренно повышенным; в российском исследовании у части пациентов со СМА 3-го и 4-го типов повышение уровня КФК в сыворотке крови достигало 2–8 верхних границ нормы [5]. МРТ мышц может уточнить паттерн их поражения, а МРТ позвоночника показана при боли, асимметрии, чувствительных, пирамидных или тазовых симптомах. Мышечная биопсия при типичной клинике обычно не нужна: выявление нейрогенной групповой атрофия мышечных волокон неспецифично, тогда как значительно менее инвазивный анализ гена *SMN1* дает точный этиологический диагноз [1, 4].

> Практический вывод: прогрессирующая проксимальная мышечная слабость в сочетании с признаками поражения нижнего мотонейрона — достаточное основание для раннего целевого исследования гена *SMN1*, даже при нормальном уровне КФК, отрицательном семейном анамнезе или отрицательном результате использования той или иной генетической панели.

Литература

1. Mercuri E., Sumner C.J., Muntoni F. et al. Spinal muscular atrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022; 8: 52. doi:10.1038/s41572-022-00380-8.
2. Rad N., Cai H., Weiss M.D. Management of spinal muscular atrophy in the adult population. *Muscle Nerve.* 2022; 65: 498–507. doi:10.1002/mus.27519.
3. Piepers S., van den Berg L.H., Brugman F. et al. A natural history study of late-onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J. Neurol.* 2008; 255: 1400–1404. doi:10.1007/s00415-008-0929-0.
4. Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve.* 2015; 51: 157–167. doi:10.1002/mus.24497.
5. Шпилюкова Ю.А., Илларионкин С.Н. Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики. *Нервно-мышечные болезни.* 2022; 12(4): 37–45.

doi:10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45.
6. Петроковская А.В., Гильванова О.В., Дегтерев Д.А. и др. Частота встречаемости спинальной мышечной атрофии 5q среди взрослых пациентов с недифференцированными нервно-мышечными заболеваниями. *Журн. неврол. психиатр им. С.С. Корсакова.* 2026; 126(3): 68–73. doi:10.17116/jnevro202612603168.
7. Prior T.W., Nagan N., Sugarman E.A. et al. Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing. *Genet. Med.* 2011; 13: 686–694. doi:10.1097/GIM.0b013e318220d523.
8. Weisburd B., Sharma R., Pata V. et al. Diagnosing missed cases of spinal muscular atrophy in genome, exome, and panel sequencing data sets. *Genet. Med.* 2025; 27: 101336. doi:10.1016/j.gim.2024.101336.
9. Calucho M., Bernal S., Alías L. et al. Correlation between SMA type and *SMN2* copy number revisited. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28: 208–215. doi:10.1016/j.nmd.2018.01.003.

Материалы, размещенные на сайте, предназначены только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ. Материал является информационным иподготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма»

ООО «Новартис Фарма»
Ленинградский проспект, д. 70
Москва, 125315
Россия
Тел: +7 (495) 967 12 70
Факс: +7 (495) 967 12 68)

www.novartis.ru

11801307/ONAABE/DIG/09.26/0