

УДК 616.74-009.55-02:616.832.21

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ100672>

Комплексная нейропсихиатрическая и лабораторно-инструментальная диагностика в определении тактики терапевтического ведения пациентов со спинальной мышечной атрофией: региональный опыт

А. Я. Гайдук^{1, 2✉}, П. Камминг³, В. В. Черникова⁴, Я. В. Власов⁴, Д. А. Смирнова^{1, 5}¹ Международной научно-образовательный центр нейропсихиатрии, Самара, Российская Федерация;² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация;³ Университет Берна, Берн, Швейцария;⁴ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация;⁵ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Спинальная мышечная атрофия (СМА) — редкое наследственное инвалидирующее заболевание и наиболее частая наследственная причина смертей младенцев. Своевременная комплексная диагностика СМА позволяет планировать терапевтическую тактику и сохранять качество жизни пациентов. Одной из задач этой работы явился обзор актуальных данных литературы на тему этиопатогенеза, клинической картины, валидной диагностики и современной эффективной тактики ведения СМА.

Цель. Оценить тактики ведения пациентов со СМА с учётом нейропсихиатрической симптоматики, проанализировать проблемы организации и предложение мероприятий, направленных на повышение качества оказания медицинской помощи, на основании практического опыта Самарской области и с учетом современного состояния проблемы.

Материалы и методы. В работе проанализированы данные архива Самарской областной клинической больницы имени В. Д. Середавина, обработано 132 истории болезни 77 пациентов с датами выписки с января 2008 г. по февраль 2022 г. с диагнозами (по шифру Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10)): G12.0 (детская СМА, I тип [Верднига–Гоффмана]), G12.1 (другие наследственные СМА), G12.8 (другие СМА и родственные синдромы) и G12.9 (СМА неуточненная). Проведен анализ результатов клинических, лабораторных, инструментальных и нейропсихологических диагностических методов в сопоставлении с тактикой терапевтического ведения этих пациентов. Для статистической обработки данных применялись методы дескриптивной статистики.

Результаты. *Социодемографические данные.* На февраль 2022 г. зарегистрировано 58 пациентов (средний возраст — 38,4 (41,3) года), из них 32 (55,2%) человека — лица женского пола, в том числе 21 ребёнок (средний возраст — 12,3 (7,4) года, 14 (24,1%) девочек), с диагнозами по МКБ-10: G12.0 (n = 7; 12,0%; только дети), G12.1 (дети: n = 14; 24,1%; взрослые: n = 29; 50,0%), G12.8 (n = 6; 10,3%; только взрослые), G12.9 (n = 2; 3,4%; только взрослые). *Клинические данные.* Моторные нарушения от лёгкого проксимального нижнего парапареза (n = 13; 22,4%) до выраженного тетрапареза (n = 7; 12,0%). Исследование психического статуса ограничивалось оценкой состояния сознания и продуктивности контакта. *Данные о терапии.* До 2021 г. в регионе поводилась симптоматическая терапия СМА, с марта 2021 г. нусинерсен получали 8 детей (13,8% от общей выборки) в возрасте 7,3 (8,8) года, ридиплам — также 8 детей (13,8%) в возрасте 9,5 (6,9) года; родители еще 3-х детей (5,2%) возрастом 7,5 (2,4) года отказались от приема препаратов. Из числа взрослых пациентов (n = 37; 63,8%; 35,3 (23,6) года) с подтвержденной СМА 5q (n = 10; 17,2%, 35,3 (19,0) года) нусинерсен получал 1 пациент, остальные 9 взрослых (15,5%) не получали терапию, 3 (5,2%) добивались права (на момент поведения анализа) получать препараты.

Заключение. Анализ данных выявил дефицит ранней диагностики СМА (все диагнозы поставлены пациентам с уже выраженной симптоматикой), оценки аффективных и когнитивных нарушений, мониторинга эффективности лечения (отсутствие валидизированных шкал оценки моторных навыков), а также показал низкую доступность терапии для взрослых пациентов, что требует реорганизации в регионе помощи пациентам со СМА с учетом выявленных факторов.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия; наследственные нервно-мышечные заболевания; нейропсихологическое исследование; биомаркеры; патогенетическая терапия; нусинерсен; ридиплам

Для цитирования:

Гайдук А.Я., Камминг П., Черникова В.В., Власов Я.В., Смирнова Д.А. Комплексная нейро-психиатрическая и лабораторно-инструментальная диагностика в определении тактики терапевтического ведения пациентов со спинальной мышечной атрофией: региональный опыт // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2022. Т. 30, № 3. С. 323–334. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ100672>

Рукопись получена: 14.02.2022

Рукопись одобрена: 17.05.2022

Опубликована: 30.09.2022



DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ100672>

Complex Neuropsychiatric and Laboratory-Instrumental Diagnostics in Determination of Tactics of Therapeutic Management of Patients with Spinal Muscular Atrophy: Regional Experience

Arseniy Ya. Gayduk^{1, 2✉}, Paul Cumming³, Viktoriya V. Chernikova⁴, Yan V. Vlasov⁴, Dar'ya A. Smirnova^{1, 5}

¹ International Centre for Education and Research in Neuropsychiatry, Samara, Russian Federation;

² Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

³ University of Bern, Bern, Switzerland;

⁴ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation;

⁵ V. M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: Spinal muscular atrophy (SMA) is a rare hereditary disabling disease and the most common hereditary cause of infant deaths. The timely comprehensive diagnosis of SMA permits to plan therapeutic tactics and preserve the quality of patients' life. One of the objectives of the given work is a review of the actual literature data on etiopathogenesis, clinical presentation, valid diagnosis and modern effective tactics of SMA management.

AIM: To evaluate the management tactics of patients with SMA taking into account neuropsychiatric symptoms, to analyze problems of proposal and organization of measures aimed at improvement of the quality of medical care, on the basis of the practical experience of the Samara region and with consideration of the current state of the problem.

MATERIALS AND METHODS: In the work, the data of the archive of Seredavin Samara Regional Clinical Hospital were analyzed, 132 medical histories of 77 patients were processed with discharge dates from January 2008 to February 2022 with the following diagnoses (according to the code of the International Classification of Diseases and Health Related Problem, 10th revision (ICD-10)): G12.0 (spinal muscular atrophy, type I [Werdnig–Hoffmann disease], G12.1 (other hereditary SMA), G12.8 (other SMA and related syndromes) and G12.9 (unspecified SMA). The analysis of the results of clinical, laboratory, instrumental and neuropsychiatric diagnostic methods was performed in comparison with the tactics of therapeutic management of these patients. For statistical processing of the data, methods of descriptive statistics were used.

RESULTS: Socio-demographic data. As of February 2022, 58 patients were registered (mean age 38.4 (41.3) years, of them 32 (55.2%) were individuals of female gender including 21 children (mean age 12.3 (7.4) years, 14 (24.1%) girls), with the following diagnoses according to ICD-10: G12.0 (n = 7; 12.0%; only children), G12.1 (children: n = 14; 24.1%; adults: n = 29; 50.0%), G12.8 (n = 6; 10.3%; only adults), G12.9 (n = 2; 3.4%; only adults). **Clinical data.** Motor disorders from a mild proximal lower paraparesis (n = 13; 22.4%) to pronounced tetraparesis (n = 7; 12.0%). The study of mental status was limited to evaluation of the state of consciousness and effectiveness of contact. **Data on therapy.** Until 2021, symptomatic therapy of SMA was conducted in the region, since March 2021, 8 children (13.8% of the total sample) aged 7.3 (8.8) years received nusinersen, another 8 children (13.8%) aged 9.5 (6.9) years received risdiplam; parents of 3 more children (5.2%) refused taking drugs. Of adult patients (n = 37; 63.8%; 35.3 (23.6) years) with confirmed SMA 5q (n = 10; 17.2%, 35.3 (19.0) years), 1 patient received nusinersen, the rest 9 patients (15.5%) did not receive therapy, 3 (5.2%) were achieving the right to receive drugs (at the moment of the analysis).

CONCLUSION: The data analysis revealed deficit of early SMA diagnosis (at the moment of the diagnosis, all the patients were already having pronounced symptoms), of assessment of affective and cognitive disorders, monitoring of treatment effectiveness (absence of validated scales for motor skills assessment), and also showed low availability of treatment for adult patients, which requires reorganization of care of patients with SMA in the region taking into account the revealed factors).

Keywords: spinal muscular atrophy; hereditary neuromuscular diseases; neuropsychiatric study; biomarkers; pathogenetic treatment; nusinersen; risdiplam

For citation:

Gayduk AYa, Cumming P, Chernikova VV, Vlasov YaV, Smirnova DA. Complex Neuropsychiatric and Laboratory-Instrumental Diagnostics in Determination of Tactics of Therapeutic Management of Patients with Spinal Muscular Atrophy: Regional Experience. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(3):323–334. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ100672>

Received: 14.02.2022

Accepted: 17.05.2022

Published: 30.09.2022

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛАТ — аланинаминотрансфераза
АСАТ — аспартатаминотрансфераза
БВМН — белок выживаемости мотонейронов (англ.: survival of motor neuron protein, SMN)
ЖНВЛП — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов
кМРТ — количественная магнитно-резонансная томография
КФК — креатинфосфокиназа
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
МКБ-10 — Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра
МРТ — магнитно-резонансная томография
НФ — нейрофиламенты
РФ — Российская Федерация
СМА — спинальная мышечная атрофия
СМА 5q — спинальная мышечная атрофия, вызванная мутациями в гене SMN1 на длинном плече 5 хромосомы
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЭНМГ — электронейромиография
6MWT — 6-Minute Walk Test (шестиминутный тест)

CHOP-INTEND — The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нервно-мышечных заболеваниях у новорождённых)
HF MSE — the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (расширенная функциональная шкала Хаммерсмит для оценки моторных функций)
HINE — the Hammersmith infant neurological examination (шкала неврологического осмотра младенцев)
MFM — Motor Function Measure (шкала измерения моторной функции)
MLPA — Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (мультиплексная лигазная реакция с последующей амплификацией)
NGS — Next generation sequencing (секвенирование следующего поколения)
RULM — Revised Upper Limb Module (пересмотренный модуль оценки двигательных функций верхних конечностей)
the Wee-FIM — Functional Independence Measure for Children (шкала функциональной самостоятельности детей)
TIMP — the Test of Infant Motor Performance Screening Items (тест состояния моторики у младенцев)
WISC-V — Wechsler Intelligence Scale for Children (детская шкала Векслера)

ВВЕДЕНИЕ

Спинальные мышечные атрофии (СМА) — это генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний центральной нервной системы, вызванных дегенерацией и гибелью мотонейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепно-мозговых нервов. Болезнь характеризуется *потерей моторных навыков, постепенным развитием симметричных вялых параличей и атрофией поперечнополосатой мускулатуры, включая дыхательную, глоточную и сердечную* [1]. СМА чаще поражает детей, чем взрослых, и является самой частой наследственной причиной смертельных исходов у младенцев [2].

Глобальная распространённость СМА составляет 8,5–10,3 на 100 тыс. новорождённых, частота носительства от 1 на 35 до 1 на 60 [3]. Распространённость СМА в Российской Федерации (РФ), в целом, соответствует глобальной — 1 на 11 000, частота носительства около 1 на 47 [4]. Опубликованных научных данных о распространённости СМА в Самарской области нет.

Наиболее часто развивающаяся СМА, вызванная мутациями в гене *SMN1* на длинном плече 5 хромосомы (СМА 5q), возникает из-за дефицита белка выживаемости мотонейронов (БВМН; англ.: survival of motor neuron protein, SMN) [5], который выполняет ряд функций, связанных с процессами эмбрионального нейрогенеза и созревания и транспорта матричных рибонуклеиновых кислот в аксональных областях нейронов. Существует также ген-дублёр *SMN2*, расположенный на том же участке чуть ближе к области центромеры.

Он отличается от *SMN1* одним нуклеотидом, который преобразует 7 экзон в энхансер сплайсинг, что приводит к снижению синтеза полноразмерного БВМН более чем в десять раз [6]. СМА также может возникать из-за нарушений во взаимодействии БВМН с полипептидами ядра и плазмы клетки [7]. Мутации, приводящие к СМА, наследуются в основном аутосомно-рецессивно, но часть из них имеет аутосомно-доминантный и X-сцепленный тип наследования [8]. При наиболее часто встречающейся причине СМА — мутации гена *SMN1* — наличие даже большого количества копий гена *SMN2* не гарантирует производства должного уровня БВМН, но именно оно способствует его выживанию и даёт возможность проведения специфичной генной терапии.

В зависимости от того, когда возникают регресс моторных навыков и парезы, выделяют *пять клинических типов СМА 5q*: от нулевого до четвёртого. По данным ряда исследований, СМА этих типов не сопровождается выраженными нейропсихиатрическими проявлениями болезни, в частности, когнитивными и аффективными нарушениями [9–11]. В то же время другие работы с подробным исследованием психических функций позволили выявить определенные особенности у пациентов со СМА, такие как, например, снижение зрительного и слухового внимания и исполнительных функций у пациентов со СМА I типа [12, 13]. Среди других изменений в психической сфере у пациентов со СМА отмечают субъективную усталость в рамках психастении, присутствие которой коррелирует с уровнем активности [14]. Исследование когнитивных функций у взрослых пациентов со СМА II и III типов

выявило снижение интеллекта у пациентов со СМА III типа, а у пациентов II типа — снижение показателей рабочей памяти и внимания по отношению к функции контроля [15]. Изучение пространственно-числовых ассоциаций у детей со СМА продемонстрировало отличия по сравнению со здоровыми детьми [16]. В большей части приведённых выше работ отмечен *недостаток данных о вовлечении психической сферы при развитии СМА*, при этом *время исследования психических функций в данных работах было ограниченным*. Кроме того, связь уровней биологических маркеров с нарушениями когнитивных функций при СМА недостаточно изучена, что, по нашему мнению, требует проведения дальнейших исследований когнитивных эндотипов СМА. Данные исследования помогут дифференцировать варианты течения заболевания и подходы к тактике ведения пациентов.

Для оценки двигательных нарушений у пациентов со СМА рекомендуют использовать различные шкалы в зависимости от возраста и индивидуального фенотипа (англ.: *the Hammersmith infant neurological examination*, HINE; *the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*, CHOP-INTEND; *Motor Function Measure*, MFM; *the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFME; *6-Minute Walk Test*, 6MWT; *Revised Upper Limb Module*, RULM). Ни одна из данных шкал пока не валидизирована в РФ [17]. Для оценки аффективных и когнитивных расстройств применяют детскую шкалу Векслера (англ.: *Wechsler Intelligence Scale for Children*, WISC-V) пятого пересмотра, тесты языкового интеллекта (англ.: *Batterie d'Evaluation du Language*; *Test de vocabulaire active passif*; *North Syntax screening test*), стандартные прогрессивные матрицы Равена (англ.: *the Raven's Coloured and Standard Progressive Matrices*), детский тест Кауфмана (англ.: *the Kaufman Assessment Battery for Children*), шкалу функциональной самостоятельности (англ.: *the Wee-FIM*); оценка когнитивных функций также проводится при помощи тестов с подбором пар слов при использовании регистратора движений глаз [13].

Диагностика СМА, ввиду клинической гетерогенности болезни, в дополнение к клиническому методу требует проведения комплекса лабораторных и инструментальных исследований [18]. Наиболее достоверным методом лабораторной диагностики СМА остаётся молекулярно-генетическое тестирование на количество копий *SMN1* и *SMN2* при помощи мультиплексной лигазной реакции с последующей амплификацией (англ.: *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*, MLPA) [19]. В литературе также описаны способы определения количества копий генов *SMN1* и *SMN2* при помощи технологий NGS (англ.: *Next generation sequencing*, секвенирование следующего поколения) в рамках исследовательской деятельности [20, 21].

В настоящее время не выявлено специфических биохимических маркеров, по которым можно судить

как о наличии, так и о характере течения заболевания. По данным некоторых работ, для мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности лечения подходят такие неспецифические анализы, как креатинфосфокиназа (КФК) и креатинин, участвующие в энергетическом обмене мышечных клеток [22, 23]. В качестве перспективного неспецифического маркера прогноза развития СМА рассматриваются нейрофиламенты (НФ, англ.: *neurofilament*, NF). При текущем нейродегенеративном процессе повышенные уровни НФ могут быть обнаружены как в крови, так и в цереброспинальной жидкости, однако их изменения показательны при прогнозировании течения заболевания и мониторинге эффективности лечения у детей, но не у взрослых пациентов со СМА [24]. Исследования по поиску биомаркеров СМА показывают, что существуют и другие анализы, уровни которых коррелируют со степенью нарушения моторных функций [25, 26]. Таким образом, совокупные данные о плазменных биомаркерах СМА могут быть использованы для мониторинга прогноза активности заболевания и эффективности лечения.

Одним из наиболее чувствительных методов оценки нервно-мышечных функций является электронейромиография (ЭНМГ). Работы, выполненные при использовании ЭНМГ, говорят об изменениях электрофизиологических параметров при СМА, которые коррелируют с числом копий *SMN2* и с типом СМА, а также соотносятся с возрастом пациента, с результатами проведения оценки моторных функций и реагируют на специфическую терапию [27, 28]. Диагностика СМА проводится в т.ч. при помощи таких визуализационных методик, как количественная магнитно-резонансная томография (кМРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) мышц [29, 30]. В целом, *визуализационные методы не считаются эффективными для мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности терапии* [31].

Подтверждение диагноза СМА в наиболее часто встречающемся варианте, СМА 5q, является показанием к назначению пациенту специфического лечения [17]. В настоящее время в РФ зарегистрировано три разработанных препарата: нусинерсен, ридиплам и онасемноген абепарвовек, и все, кроме последнего, входят в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [32]. Обеспечение этими препаратами детей до 18 лет финансируется в РФ фондом «Круг добра» (Указ Президента РФ от 05.01.2021 № 16 «О создании Фонда поддержки детей с тяжёлыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т.ч. редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра»); в настоящее время активно обсуждается необходимость в обеспечении указанными препаратами взрослых пациентов [33]. Эффект от терапии каждого из препаратов оценивают не ранее, чем через 4 месяца после её начала [34].

Патогенетическая терапия наиболее эффективна, если её начало происходит до развития клинических проявлений СМА [35]. Последствия дефицита ранней диагностики и длительных задержек в постановке диагноза СМА в РФ выражаются в том, что *большая часть пациентов на момент начала терапии имеет значительный моторный дефицит, а также прочие нарушения, такие как дыхательная и сердечная недостаточность, скелетные деформации, нарушения питания и работы желудочно-кишечного тракта.* Коррекция данных состояний требует участия специализированной врачебной междисциплинарной бригады, включающей невролога, пульмонолога, кардиолога, гастроэнтеролога, реаниматолога, ортопеда, реабилитолога, психотерапевта и педиатра [17]. Таким образом, актуальные сведения о биомаркерах СМА позволяют ориентироваться в вопросах своевременной диагностики, выбора подходов к лечению и мониторинга его эффективности для повышения качества и продолжительности жизни данной категории пациентов.

Цель — определить особенности ведения пациентов со спинальными мышечными атрофиями с учётом нейропсихиатрических проявлений болезни, проанализировать основные проблемы и предложение мероприятий, направленных на повышение качества оказания медицинской помощи данной группе пациентов, с учетом опыта Самарской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы данные архива Самарской областной клинической больницы им. В. Д. Середавина, обработано 132 истории болезни 77 детей и взрослых с датами выписки с января 2008 г. по февраль 2022 г. с диагнозами (шифр по МКБ-10): G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9. Все данные публикуются в обезличенном виде, никаких дополнительных вмешательств, выходящих за рамки стандартных процедур ведения пациентов с СМА, не проводилось, подписание Информированного согласия не требовалось.

Из 132 историй болезни в анализируемую выборку вошли 112, в исследование *не включены* умершие пациенты (3 ребёнка, средний возраст — 6,2 (9,1) года, с G12.0) и 16 пациентов с диагнозами, не относящимися к СМА (1 ребёнок, 13,1 года; 15 взрослых, средний возраст — 51,1 (19,7) года).

Аналізу подверглись описания клинических (данные общего и неврологического осмотров с акцентом на двигательные нарушения), лабораторных (лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КФК), креатинин), инструментальных (магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, ЭНМГ) и нейропсихологических диагностических методов, тактика терапевтического ведения пациентов и их изменения в динамике с 2008 по 2022 гг.

Статистический анализ выполнен в программе SPSS-27, лицензия Самарского государственного медицинского университета, 2021 г. Применялись методы дескриптивной статистики. Данные описаны с помощью медианы и межквартильного размаха (указан в скобках), абсолютных значений и % (указаны в скобках).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В Самарской областной клинической больнице им. В. Д. Середавина на февраль 2022 г. было зарегистрировано 58 пациентов со СМА (средний возраст — 38,4 (41,3) года), из них 32 (55,2%) человека — лица женского пола, в т. ч. 21 ребёнок (средний возраст — 12,3 (7,4) года, 14 (24,1%) человек — девочки). Из 58 пациентов диагноз «Детская СМА, I тип, Верднига-Гоффмана» (G12.0) установлен 7 (12,0%) пациентам, все дети: 5 (8,6%) девочек и 2 (3,4%) мальчика. Старшему пациенту 14,3 года, младшему — 4,8 года (средний возраст — 7,7 (5,8) года). Диагноз G12.1, кодирующий СМА II, III и IV типов, прогрессирующий бульбарный паралич Фацио-Лонде, а также скапулоперонеальную форму, установлен 43 (74,1%) пациентам (средний возраст — 37,3 (40,7) года), 14 (24%) детям, 9 (15,5%) из которых девочки, и 29 (50,0%) взрослым, 13 (22,4%) из которых женщины; СМА 5q молекулярно-генетически подтверждён 10 взрослым пациентам (17,2%, средний возраст — 35,3 (19,0) года), 4 (6,9%) из которых женщины. Другие СМА и родственные синдромы под кодом G12.8 установлен 6 взрослым пациентам: 3 (5,2%) женщинам и 3 (5,2%) мужчинам, младшему пациенту 39,5 года, старшему — 72,1 года. Диагноз G12.9 «СМА неуточненная» поставлен 2 взрослым женщинам 40 и 52 лет (табл. 1).

Все пациенты на момент исследования были стабильны, в удовлетворительном состоянии, дышали без использования инвазивной вентиляции легких. Данные о моторных нарушениях во всех исследованных историях болезни представлены результатами неврологического осмотра; моторные нарушения варьируют от лёгкого проксимального нижнего парапареза ($n = 13$; 22,4%) до выраженного тетрапареза ($n = 7$; 12,0%) (табл. 1). Исследование психического статуса в основном ограничивалось оценкой состояния сознания и продуктивности контакта с помощью клинико-психопатологического метода, без использования нейропсихологических методов. Все пациенты были контактны, понимали и точно выполняли инструкции в силу моторных возможностей. У части пациентов детского возраста отмечалась эмоциональная лабильность ($n=6$; 10,3%), утомляемость ($n=10$; 17,2%), плаксивость ($n = 3$; 5,2%).

Лабораторные исследования включали общий анализ мочи, общий анализ крови с развернутой формулой, биохимический анализ крови на креатинин, КФК, глюкозу, аланинаминотрансферазу (АЛАТ),

Таблица 1. Социально-демографические, клинические и лабораторно-инструментальные характеристики исследуемой выборки пациентов со СМА в зависимости от нозологической категории

Диагностические категории по МКБ-10		G12.0	G12.1		G12.8	G12.9	Всего	
Параметр	Возрастная группа	Дети	Дети	Взрослые	Взрослые	Взрослые	Дети	Взрослые
<i>Размер выборки, n (%)</i>								
	Ж:	5 (8,6)	9 (15,5)	13 (22,4)	3 (5,2)	2 (3,4)	14 (24,1)	18 (31,0)
	М:	2 (3,4)	4 (6,9)	16 (27,6)	3 (5,2)	0	6 (10,4)	19 (32,8)
	Всего:	7 (12,1)	14 (24,1)	29 (50,0)	6 (10,4)	2 (3,4)	21 (36,2)	37 (63,8)
<i>Возраст, медиана (межквартильный размах), лет</i>								
	Ж:	7,7 (4,2)	13,2 (7,8)	50,8 (19,7)	63,6 (16,3)	45,8 (6,2)	11,8 (7,7)	51,4 (22,9)
	М:	10,2 (3,7)	12,7 (8,7)	47,1 (30,0)	55,0 (8,9)	0	12,7 (8,0)	48,6 (28,5)
	Всего:	7,7 (5,8)	12,9 (8,3)	49,1 (24,8)	59,3 (15,5)	45,8 (6,2)	12,3 (7,4)	50,8 (24,1)
<i>Распределение пациентов в зависимости от силы в проксимальных отделах верхних конечностей (в баллах), n (%)</i>								
0-0,5	Ж:	1 (1,7)	0	0	0	0	1 (1,7)	0
	М:	1 (1,7)	0	0	0	0	1 (1,7)	0
	Всего:	2 (3,4)	0	0	0	0	2 (3,4)	0
1-1,5	Ж:	3 (5,2)	0	0	0	0	3 (5,2)	0
	М:	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,7)	1 (1,7)
	Всего:	4 (6,9)	0	1 (1,7)	0	0	4 (6,9)	1 (1,7)
2-2,5	Ж:	0	1 (1,7)	3 (5,2)	1 (1,7)	0	1 (1,7)	4 (6,9)
	М:	0	3 (5,2)	5 (31,2)	0	0	3 (5,2)	5 (26,3)
	Всего:	0	4 (6,9)	8 (13,8)	1 (1,7)	0	4 (6,9)	9 (15,5)
3-3,5	Ж:	1 (1,7)	3 (5,2)	3 (5,2)	0	1 (1,7)	4 (6,9)	4 (6,9)
	М:	0	0	5 (31,2)	1 (1,7)	0 (0)	0	6 (10,3)
	Всего:	1 (1,7)	3 (5,2)	8 (13,8)	1 (1,7)	1 (1,7)	4 (6,9)	10 (17,2)
4-4,5	Ж:	0	4 (6,9)	4 (6,9)	1 (1,7)	1 (1,7)	4 (6,9)	6 (10,3)
	М:	0	2 (3,4)	3 (5,2)	0	0	2 (3,4)	3 (5,2)
	Всего:	0	6 (10,3)	7 (12,1)	1 (1,7)	1 (1,7)	6 (10,3)	9 (15,5)
5	Ж:	0	1 (1,7)	3 (5,2)	1 (1,7)	0	1 (1,7)	4 (6,9)
	М:	0	0	2 (3,4)	2 (3,4)	0	0	4 (6,9)
	Всего:	0	1 (1,7)	5 (17,2)	3 (50,0)	0	1 (1,7)	8 (13,8)
<i>Распределение пациентов в зависимости от силы в дистальных отделах верхних конечностей (в баллах), n (%)</i>								
0-0,5	Ж:	1 (1,7)	0	0	0	0	1 (1,7%)	0
	М:	1 (1,7)	0	0	0	0	1 (1,7%)	0
	Всего:	2 (3,4)	0	0	0	0	2 (3,4%)	0
1-1,5	Ж:	0	0	0	0	0	0	0
	М:	0	0	0	0	0	0	0
	Всего:	0	0	0	0	0	0	0
2-2,5	Ж:	2 (3,4)	0	2 (3,4)	1 (1,7)	0	2 (3,4)	3 (5,2)
	М:	1 (1,7)	0	1 (1,7)	1 (1,7)	0	1 (1,7)	2 (3,4)
	Всего:	3 (5,2)	0	3 (5,2)	2 (3,4)	0	3 (5,2)	5 (8,6)
3-3,5	Ж:	0	3 (5,2)	2 (3,4)	0	1 (1,7)	3 (5,2)	3 (5,2)
	М:	0	4 (6,9)	6 (10,3)	1 (1,7)	0	4 (6,9)	7 (12,1)
	Всего:	0	7 (12,1)	8 (13,7)	1 (1,7)	1 (1,7)	7 (12,1)	10 (17,2)
4-4,5	Ж:	2 (3,4)	4 (6,9)	6 (10,3)	1 (1,7)	1 (1,7)	6 (10,3)	8 (13,8)
	М:	0	1 (1,7)	6 (10,3)	0	0	1 (1,7)	6 (10,3)
	Всего:	2 (3,4)	5 (8,6)	12 (20,7)	1 (1,7)	1 (1,7)	7 (12,1)	14 (24,1)

5	Ж:	0	2 (3,4)	3 (5,2)	1 (1,7)	0	2 (3,4)	4 (6,9)
	М:	0	0	3 (5,2)	1 (1,7)	0	0	4 (6,9)
	Всего:	0	2 (3,4)	6 (10,3)	2 (3,4)	0	2 (3,4)	8 (13,8)
<i>Распределение пациентов в зависимости от силы в проксимальных отделах нижних конечностей (в баллах), n (%)</i>								
0-0,5	Ж:	2 (3,4)	0	1 (1,7)	1 (1,7)	0	2 (3,4)	2 (3,4)
	М:	2 (3,4)	0	1 (1,7)	0	0	2 (3,4)	1 (1,7)
	Всего:	4 (6,9)	0	2 (3,4)	1 (1,7)	0	4 (6,9)	3 (5,2)
1-1,5	Ж:	2 (3,4)	1 (1,7)	2 (3,4)	1 (1,7)	0	3 (5,2)	3 (5,2)
	М:	0	2 (3,4)	0	0	0	2 (3,4)	0
	Всего:	2 (3,4)	3 (5,2)	2 (3,4)	1 (1,7)	0	5 (8,6)	3 (5,2)
2-2,5	Ж:	1 (1,7)	3 (5,2)	5 (8,6)	0	0	4 (6,9)	5 (27,8)
	М:	0	1 (1,7)	7 (12,1)	0	0	1 (1,7)	7 (12,1)
	Всего:	1 (1,7)	4 (6,9)	12 (20,7)	0	0	5 (8,6)	12 (20,7)
3-3,5	Ж:	0	2 (3,4)	3 (5,2)	0	1 (1,7)	2 (3,4)	4 (6,9)
	М:	0	2 (3,4)	6 (10,3)	0	0	2 (3,4)	6 (10,3)
	Всего:	0	4 (6,9)	9 (15,5)	0	1 (1,7)	4 (6,9)	10 (17,2)
4-4,5	Ж:	0	3 (5,2)	0	0	1 (1,7)	3 (5,2)	1 (1,7%)
	М:	0	0	2 (3,4)	1 (1,7)	0	0	3 (5,2)
	Всего:	0	3 (5,2)	2 (3,4)	1 (1,7)	1 (1,7)	3 (5,2)	4 (6,9)
5	Ж:	0	0	2 (3,4)	1 (1,7)	0	0	3 (5,2)
	М:	0	0	0	2 (3,4)	0	0	2 (3,4)
	Всего:	0	0	2 (3,4)	3 (5,2)	0	0	5 (8,6)
<i>Распределение пациентов в зависимости от силы в дистальных отделах нижних конечностей (в баллах), n (%)</i>								
0-0,5	Ж:	1 (1,7)	0	0	0	0	1 (1,7)	0
	М:	1 (1,7)	0	0	0	0	1 (1,7)	0
	Всего:	2 (3,4)	0	0	0	0	2 (3,4)	0
1-1,5	Ж:	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,7)	1 (1,7)
	М:	1 (1,7)	0	0	0	0	1 (1,7)	0
	Всего:	2 (3,4)	0	1 (1,7)	0	0	2 (3,4)	1 (1,7)
2-2,5	Ж:	1 (1,7)	2 (3,4)	1 (1,7)	2 (3,4)	1 (1,7)	3 (5,2)	4 (6,9)
	М:	0	2 (3,4)	2 (3,4)	0	0	2 (28,6)	2 (3,4)
	Всего:	1 (1,7)	4 (28,6)	3 (5,2)	2 (3,4)	1 (1,7)	5 (8,6)	6 (10,3)
3-3,5	Ж:	2 (3,4)	2 (3,4)	5 (8,6)	1 (1,7)	0	4 (6,9)	6 (10,3)
	М:	0	2 (3,4)	6 (10,3)	1 (1,7)	0	2 (3,4)	7 (12,1)
	Всего:	2 (3,4)	4 (6,9)	11 (19,0)	2 (3,4)	0	6 (10,3)	13 (22,4)
4-4,5	Ж:	0	2 (3,4)	3 (5,2)	0	0	2 (3,4)	3 (5,2)
	М:	0	1 (1,7)	3 (5,2)	1 (1,7)	0	1 (1,7)	4 (6,9)
	Всего:	0	3 (5,2)	6 (10,3)	1 (1,7)	0	3 (5,2)	7 (12,1)
5	Ж:	0	3 (5,2)	3 (5,2)	0	1 (1,7)	3 (5,2)	4 (6,9)
	М:	0	0	5 (8,6)	1 (1,7)	0	0	6 (10,3)
	Всего:	0	3 (5,2)	8 (13,8)	1 (1,7)	1 (1,7)	3 (5,2)	10 (17,2)
<i>Количество пациентов с бульбарным синдромом, n (%)</i>								
	Ж:	1 (1,7%)	0	0	0	0	1 (1,7)	0
	М:	1 (1,7%)	0	2 (3,4)	0	0	1 (1,7)	2 (3,4)
	Всего:	2 (3,4%)	0	2 (3,4)	0	0	2 (3,4)	2 (3,4)

Лабораторно-инструментальные показатели								
Креатинин, медиана (межквартильный размах), мкмоль/л								
Ж:	41,4 (54,0)	25,9 (5,4)	74,1 (15,1)	65,4 (7,6)	66,9 (6,5)	33,4 (18,6)	73,1 (14,6)	
М:	28,9 (12,5)	31,4 (22,6)	57,9 (6,1)	50,6 (5,3)		28,9 (30,0)	57,4 (7,4)	
Всего:	41,4 (8,0)	25,9 (15,9)	61 (18,9)	56,9 (8,3)	66,9 (6,5)	33,4 (18,5)	60,4 (17,5)	
Креатинфосфокиназа, медиана (межквартильный размах), Ед/л								
Ж:	168,0 (48,4)	190,0 (129,9)	222,5 (157,7)	345,3 (224,4)	224,0 (94,9)	168,0 (138,7)	222,5 (189,7)	
М:	36,4 (13,5)	972,0 (3341,5)	303,6 (453,5)	144,4 (5,0)		206,0 (1236,2)	264,6 (390,7)	
Всего:	106,1 (118,1)	248,4 (201,7)	265,6 (349,3)	144,4 (119,8)	224,0 (94,9)	168,0 (188,2)	245,0 (236,9)	
Лактатдегидрогеназа, медиана (межквартильный размах), Ед/л								
Ж:	267,5 (22,5)	287,0 (56,2)	211,0 (39,4)	299,7 (10,8)	195,5 (18,5)	275,0 (44,4)	214,0 (70,4)	
М:	86,2 (9,2)	684,1 (421,0)	204,0 (26,9)	206,7 (4,2)	-	534,0 (588,7)	204,0 (15,3)	
Всего:	263,0 (172,1)	305,7 (259,0)	206,5 (37,7)	250,0 (85,5)	195,5 (18,5)	287,0 (72,9)	210,0 (37,4)	

Примечания: Ж — женщины; М — мужчины, МКБ-10 — Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

аспартатаминотрансферазу (АСАТ) и ЛДГ (табл. 1). Пациентам проводились инструментальные исследования в виде накожной или игольчатой ЭНМГ с мышц конечностей, у всех пациентов были выявлены специфические для СМА электромиографические изменения, оцененные физиологами. В рамках диагностического поиска и дифференциальной диагностики пациентам выполнялась МРТ спинного и головного мозга; ни у одного пациента не было визуализировано патологических изменений исследованных органов. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц не проводились.

Подтверждение диагноза происходило при участии комиссии, включающей врача-генетика Самарского Медико-генетического центра, и на основании проведения молекулярно-генетического исследования лабораториями Медико-генетического научного центра имени академика Н. П. Бочкова.

Терапия пациентов со СМА до 2021 г. строилась на симптоматической коррекции возникших нарушений, а также на метаболической и нейропротективной терапии. В отделении детей с поражением центральной нервной системы и психики Самарской областной клинической больницы имени В. Д. Середавина пациентам назначались препараты L-карнитина, пирацетам, глицин, тиамин и цианокобаламин в стандартных дозировках, для коррекции дыхательных нарушений проводились ингаляции с бронходилататорами. Пациенты получали физиотерапию в виде магнитно-лазерной и переменной магнитной терапии. Во взрослых неврологических отделениях пациенты получали нейропротекторную и ноотропную терапию.

С марта 2021 г. на базе детского нейрохирургического отделения Самарской областной клинической больницы им. В. Д. Середавина пациентам со СМА

проводится введение нусинерсена, препарат вводится интратекально под эндотрахеальным наркозом с использованием севофлурана (средняя доза — 9,45 (0,98) мг). На февраль 2022 г. нусинерсен получают 8 детей со СМА (13,8% от общего количества пациентов; средний возраст — 7,3 (8,8) года), из них 5 девочек, 8 детей получают ридиплам (13,8%; 9,5 (6,9) года), из них 6 девочек; родители еще 3-х пациентов (5,2%; средний возраст — 7,5 (2,4) года) отказались от введения препаратов. Из 10 взрослых пациентов с подтвержденной СМА 5q (17,2%; средний возраст — 35,3 (19,0) года) 1 пациент (мужчина 36 лет со СМА III типа) получает нусинерсен, 3 (5,2%) взрослых на момент проведения исследования добивались права получать препараты в судебном порядке.

ОБСУЖДЕНИЕ

В Самарской области с населением 3,15 млн человек на 2021 год проживает 58 пациентов со СМА. Таким образом, частота распространённости СМА в Самарской области, на основании данных архива главного регионального учреждения, 1,84 случая на 100 тыс. населения, что примерно в 5 раз ниже среднего значения по РФ и по миру [3]. Это может свидетельствовать о недостатках диагностики СМА в регионе. По данным архива Самарской областной клинической больницы, из 10 человек со СМА I типа (G12.0) в Самарской области с 2008 по 2022 гг. умерло 3 пациента, таким образом, летальность СМА I типа равна 30%.

В целом, в Самарской области проводятся все необходимые лабораторные исследования для установления диагноза пациенту, имеющему клинические проявления болезни, однако в регионе присутствует дефицит доклинической диагностики СМА и использования

лабораторных инструментов для прогнозирования течения заболевания [23, 24].

Результаты, полученные при исследовании уровней креатинина и КФК, в целом, подтверждают результаты приведённых выше работ, а именно *тенденции лиц с наиболее лёгким течением заболевания демонстрировать более высокие уровни креатинина и КФК* [22, 23], однако для оценки статистической значимости различий между группами с разной степенью тяжести болезни требуется анализ данных расширенной выборки пациентов, что планируется сделать в дальнейших исследованиях. Молекулярно-генетическая диагностика СМА, необходимая для подтверждения диагноза, в Самарской области проводится с помощью забора биологических образцов пациентов и отправки их в лаборатории Медико-генетического научного центра имени академика Н. П. Бочкова для исследования по программе диагностики СМА; отсутствие необходимых инструментов проведения молекулярно-генетической диагностики в регионе замедляет подтверждение диагноза СМА и создает препятствия для внедрения ранней диагностики.

Распределение клинических форм СМА в регионе, в целом, соответствует таковому в мире; особенностей клинических проявлений у самарских пациентов также не отмечается [1, 3]. Исследование когнитивных и аффективных нарушений у пациентов со СМА проводилось без использования специализированных тестов. Это ограничивает возможность их оценки и может негативно влиять на качество жизни пациентов и на результаты их реабилитации [10, 12, 13].

С 2021 г. терапия пациентов со СМА в Самарской области проводится с применением патогенетических препаратов, обеспечение которыми финансируется из фонда «Круг добра». В настоящий момент лечение несовершеннолетних пациентов со СМА в регионе соответствует международным стандартам [17], однако отсутствие валидации шкал CHOP-INTEND, MFM, HFMSSE и RULM в России ограничивает их применение и усложняет оценку эффективности лечения. Лечение взрослых пациентов со СМА не соответствует международным стандартам, поскольку большинство из них не получает необходимую терапию.

Ограничения исследования. В исследование включены материалы архива главного областного учреждения — Самарской областной клинической больницы им. В. Д. Середавина, что исключает возможность учёта данных всех пациентов со СМА, проживающих в Самарской области и не проходивших диагностику и лечение на базе Самарской областной клинической больницы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ выявил недостатки диагностики спинальной мышечной атрофии в регионе, а именно дефицит ранней диагностики (все диагнозы

поставлены пациентам с выраженной клинической симптоматикой), дефицит оценки нейропсихиатрических (аффективных, когнитивных) нарушений, отсутствие мониторинга эффективности и оценки качества проводимого лечения (отсутствие валидизированных шкал оценки моторных навыков), а также низкую доступность медикаментозной терапии для взрослых пациентов, что, в свою очередь и на взгляд авторов, требует:

- внедрения неонатального скрининга на спинальную мышечную атрофию и реформирования работы регионального медико-генетического центра с обеспечением возможности проведения молекулярно-генетических исследований и ранней диагностики спинальной мышечной атрофии;

- исследования и регистрации аффективных и когнитивных нарушений и их динамики в ходе терапии с опорой на диагностические рекомендации зарубежных специалистов с целью персонализации тактики их терапевтического ведения для повышения качества и продолжительности жизни пациентов со спинальной мышечной атрофией.

Кроме того, важно учитывать следующее:

1. Для оценки динамики моторных нарушений у пациентов со спинальной мышечной атрофией недостаточно проведения неврологического осмотра; корректные данные об эффективности проводимой терапии возможно получить с применением специализированных шкал оценки моторных навыков пациентов со спинальной мышечной атрофией, что требует их валидации в России.

2. С 2021 г. дети со спинальной мышечной атрофией в регионе начали получать препараты патогенетической терапии, а создание Фонда «Круг добра» в начале 2021 г. повлияло на лечебную тактику в отношении пациентов со спинальной мышечной атрофией и дало им возможность получать дорогостоящее патогенетическое лечение с учётом рекомендации мирового профессионального сообщества, не выезжая за пределы своего региона. Тем не менее взрослые пациенты со спинальной мышечной атрофией в основном не получают лечения, и авторы считают необходимым обеспечить доступность патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии для взрослых пациентов путём принятия клинических рекомендаций по спинальной мышечной атрофии-5q для взрослых с учётом имеющегося международного опыта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Работа проводилась в рамках проекта «Банк инновационных нейропсихиатрических исследований: Приоритет-2030» (грант Приоритет 2030, Самарский государственный медицинский университет).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: *Гайдук А. Я.* — концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание текста; *Черникова В. В.* — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; *Власов Я. В.* — дизайн исследования и редактирование; *Смирнова Д. А., Камминг П.* — концепция и редактирование. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ИСМЖЕ (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding. The work was carried out within the framework of the project

«Bank of Innovative Neuropsychiatric Research: Priority 2030» (Grant Priority 2030, Samara State Medical University).

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors: *A. Ya. Gayduk* — research concept and design, processing of the material, text writing; *V. V. Chernikova* — collection and processing of material, statistical processing, writing the text; *Ya. V. Vlasov* — research design and editing; *D. A. Smirnova, P. Cumming* — conception and editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики // *Нервно-мышечные болезни*. 2013. № 3. С. 27–31.
2. De Queiroz Campos Araujo A.p., Araujo M., Swoboda K.J. Vascular perfusion abnormalities in infants with spinal muscular atrophy // *The Journal of Pediatrics*. 2009. Vol. 155, № 2. P. 292–294. doi: [10.1016/j.jpeds.2009.01.071](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.071)
3. Kimizu T., Ida S., Okamoto K., et al. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan // *International Journal of Neonatal Screening*. 2021. Vol. 7, № 3. P. 45. doi: [10.3390/ijns7030045](https://doi.org/10.3390/ijns7030045)
4. 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 // *European Journal of Human Genetics*. 2012. Vol. 20, № 1. P. 27–32. doi: [10.1038/ejhg.2011.134](https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.134)
5. Singh N.N., Shishimorova M., Cao L.C., et al. A short antisense oligonucleotide masking a unique intronic motif prevents skipping of a critical exon in spinal muscular atrophy // *RNA Biology*. 2009. Vol. 6, № 3. P. 341–350. doi: [10.4161/rna.6.3.8723](https://doi.org/10.4161/rna.6.3.8723)
6. Brzustowicz L.M., Lehner T., Castilla L.H., et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3 // *Nature*. 1990. Vol. 344, № 6266. P. 540–541. doi: [10.1038/344540a0](https://doi.org/10.1038/344540a0)
7. Oskoui M., Darras B.T., DeVivo D.C. Chapter 1. In: Sumner C.J., Paushkin S., Ko C.P., editors. *Spinal Muscular Atrophy: Disease Mechanisms*. 1st ed. Academic Press; 2016.
8. Дадали Е.Л., Никитин С.С., Коновалов Ф.А., и др. Клинико-генетические характеристики спинальной мышечной атрофии с преимущественным поражением ног, обусловленной мутациями в гене DYNC1H1 // *Нервно-мышечные болезни*. 2018. Т. 8, № 2. С. 59–67. doi: [10.17650/2222-8721-2018-8-2-59-67](https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-2-59-67)
9. Mix L., Schreiber-Katz O., Wurster C.D., et al. Executive function is inversely correlated with physical function: the cognitive profile of adult Spinal Muscular Atrophy (SMA) // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021. Vol. 16, № 1. P. 10. doi: [10.1186/s13023-020-01661-9](https://doi.org/10.1186/s13023-020-01661-9)
10. Zappa G., LoMauro A., Baranello G., et al. Intellectual abilities, language comprehension, speech, and motor function in children with spinal muscular atrophy type 1 // *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2021. Vol. 13, № 1. P. 9. doi: [10.1186/s11689-021-09355-4](https://doi.org/10.1186/s11689-021-09355-4)
11. Rivière J. Locomotion autonome et cognition spatiale: le paradoxe de l'amyotrophie spinale infantile [Self-produced locomotion and spatial cognition: a new light from spinal muscular atrophy] // *Archives de Pédiatrie*. 2007. Vol. 14, № 3. P. 279–284. (In Fr.). doi: [10.1016/j.arcped.2006.10.011](https://doi.org/10.1016/j.arcped.2006.10.011)
12. Polido G.J., de Miranda M.M.V., Carvas N., et al. Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: A systematic review // *Dementia & Neuropsychologia*. 2019. Vol. 13, № 4. P. 436–443. doi: [10.1590/1980-57642018dn13-040011](https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-040011)
13. Masson R., Brusa C., Scoto M., et al. Brain, cognition, and language development in spinal muscular atrophy type 1: a scoping review // *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2021. Vol. 63, № 5. P. 527–536. doi: [10.1111/dmcn.14798](https://doi.org/10.1111/dmcn.14798)
14. Young S.D., Montes J., Kramer S.S., et al. Perceived Fatigue in Spinal Muscular Atrophy: A Pilot Study // *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2019. Vol. 6, № 1. P. 109–117. doi: [10.3233/JND-180342](https://doi.org/10.3233/JND-180342)
15. Kizina K., Akkaya Y., Jokisch D., et al. Cognitive Impairment in Adult Patients with 5q-Associated Spinal Muscular Atrophy // *Brain Sciences*. 2021. Vol. 11, № 9. P. 1184. doi: [10.3390/brainsci11091184](https://doi.org/10.3390/brainsci11091184)
16. Schmidt H., Felisatti A., von Aster M., et al. Neuromuscular Diseases Affect Number Representation and Processing: An Exploratory Study // *Frontiers in Psychology*. 2021. Vol. 12. P. 697881. doi: [10.3389/fpsyg.2021.697881](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.697881)
17. Клинические рекомендации МЗ РФ. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. 2021. Доступно по: <https://f-sma.ru/wp-content/uploads/2020/08/klinrecsma2021.pdf>. Ссылка активна на 14 февраля 2022.
18. Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F., et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care // *Neuromuscular Disorders*. 2018. Vol. 28, № 2. P. 103–115. doi: [10.1016/j.nmd.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005)
19. Hon J.-M., Zhao M., He J., et al. Genetic screening method for analyzing survival motor neuron copy number in spinal muscular atrophy by multiplex ligation-dependent probe amplification and droplet digital polymerase chain reaction // *Chinese Medical Journal*. 2020. Vol. 133, № 20. P. 2510–2511. doi: [10.1097/CM9.0000000000001102](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001102)
20. Feng Y., Ge X., Meng L., et al. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing // *Genetics in Medicine*. 2017. Vol. 19, № 8. P. 936–944. doi: [10.1038/gim.2016.215](https://doi.org/10.1038/gim.2016.215)
21. Lopez-Lopez D., Loucera C., Carmona R., et al. SMN1 copy-number and sequence variant analysis from next-generation sequencing data // *Human Mutation*. 2020. Vol. 41, № 12. P. 2073–2077. doi: [10.1002/humu.24120](https://doi.org/10.1002/humu.24120)
22. Alves C.C.R., Zhang R., Johnstone A.J., et al. Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy // *Neurology*. 2020. Vol. 94, № 9. P. e921–e931. doi: [10.1212/WNL.0000000000008762](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008762)
23. Freigang M., Wurster C.D., Hagenacker T., et al. Serum creatine kinase and creatinine in adult spinal muscular atrophy under nusinersen treatment // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2021. Vol. 8, № 5. P. 1049–1063. doi: [10.1002/actn.3.51340](https://doi.org/10.1002/actn.3.51340)
24. Yuan A., Rao M.V., Veeranna et al. Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2017. Vol. 9, № 4. P. a018309. doi: [10.1101/cshperspect.a018309](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018309)
25. Kobayashi D.T., Shi J., Stephen L., et al. SMA-MAP: a plasma protein panel for spinal muscular atrophy // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 4. P. e60113. doi: [10.1371/journal.pone.0060113](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060113)
26. Kolb S.J., Coffey C.S., Yankey J.W., et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study // *Annals*

- of Clinical and Translational Neurology. 2016. Vol. 3, № 2. P. 132–145. doi: [10.1002/acn3.283](https://doi.org/10.1002/acn3.283)
27. Weng W.-C., Hsu Y.-K., Chang F.-M., et al. CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening // *Genetics in Medicine*. 2021. Vol. 23, № 2. P. 415–420. doi: [10.1038/s41436-020-00987-w](https://doi.org/10.1038/s41436-020-00987-w)
28. Kariyawasam D., D'Silva A., Howells J., et al. Motor unit changes in children with symptomatic spinal muscular atrophy treated with nusinersen // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2020. Vol. 92, № 1. P. 78–85. doi: [10.1136/jnnp-2020-324254](https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324254)
29. Durmus H., Yilmaz R., Gulsen-Parman Y., et al. Muscle magnetic resonance imaging in spinal muscular atrophy type 3: Selective and progressive involvement // *Muscle & Nerve*. 2017. Vol. 55, № 5. P. 651–656. doi: [10.1002/mus.25385](https://doi.org/10.1002/mus.25385)
30. Regensburger A.P., Wagner A.L., Hanslik G., et al. Ultra-high-frequency ultrasound in patients with spinal muscular atrophy: A retrospective feasibility study // *Muscle & Nerve*. 2020. Vol. 61, № 3. P. E18–E21. doi: [10.1002/mus.26796](https://doi.org/10.1002/mus.26796)
31. Pino M.G., Rich K.A., Kolb S.J. Update on Biomarkers in Spinal Muscular Atrophy // *Biomarker Insights*. 2021. Vol. 16. P. 11772719211035643. doi: [10.1177/11772719211035643](https://doi.org/10.1177/11772719211035643)
32. Государственный реестр лекарственных средств, 2022. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Ссылка активна на 14 февраля 2022 г.
33. Материалы Круглого стола (2021). Формирование государственных гарантий лекарственного обеспечения пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА) старше 18 лет // *Российская газета*. 08.12.2021. Доступно по: <https://rg.ru/2021/12/08/v-mediacentre-rg-obsudili-problemy-s-lekarstvennym-obespecheniem-pacientov-so-sma-starshe-18-let.html>. Ссылка активна на 14 февраля 2022 г.
34. Waldrop M.A., Karingada C., Storey M.A., et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes // *Pediatrics*. 2020. Vol. 146, № 3. P. e20200729. doi: [10.1542/peds.2020-0729](https://doi.org/10.1542/peds.2020-0729)
35. Keinath M.C., Prior D.E., Prior T.W. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance // *The Application of Clinical Genetics*. 2021. Vol. 14. P. 11–25. doi: [10.2147/TACG.S239603](https://doi.org/10.2147/TACG.S239603)

REFERENCES

1. Zabnenkova VV, Dadali EL, Polyakov AV. Proximal spinal muscular atrophy types I–IV: Specific features of molecular genetic diagnosis. *Neuromuscular Diseases*. 2013;(3):27–31. (In Russ).
2. De Queiroz Campos Araujo Ap, Araujo M, Swoboda KJ. Vascular perfusion abnormalities in infants with spinal muscular atrophy // *The Journal of Pediatrics*. 2009;155(2):292–4. doi: [10.1016/j.jpeds.2009.01.071](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.071)
3. Kimizu T, Ida S, Okamoto K, et al. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021;7(3):45. doi: [10.3390/ijns7030045](https://doi.org/10.3390/ijns7030045)
4. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *European Journal of Human Genetics*. 2012;20(1):27–32. doi: [10.1038/ejhg.2011.134](https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.134)
5. Singh NN, Shishimorova M, Cao LC, et al. A short antisense oligonucleotide masking a unique intronic motif prevents skipping of a critical exon in spinal muscular atrophy. *RNA Biology*. 2009;6(3):341–50. doi: [10.4161/rna.6.3.8723](https://doi.org/10.4161/rna.6.3.8723)
6. Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH, et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature*. 1990;344(6266):540–1. doi: [10.1038/344540a0](https://doi.org/10.1038/344540a0)
7. Oskoui M, Darras BT, DeVivo DC. Chapter 1. In: *Sumner CJ, Paushkin S, Ko CP, editors. Spinal Muscular Atrophy: Disease Mechanisms*. 1st ed. Academic Press; 2016.
8. Dadali EL, Nikitin SS, Konovalov FA, et al. Spinal muscular atrophy with lower limbs phenotype: clinical and genetic description of novel mutation in the DYNC1H1 gene. *Neuromuscular Diseases*. 2018;8(2):59–67. (In Russ). doi: [10.17650/2222-8721-2018-8-2-59-67](https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-2-59-67)
9. Mix L, Schreiber-Katz O, Wurster CD, et al. Executive function is inversely correlated with physical function: the cognitive profile of adult Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1):10. doi: [10.1186/s13023-020-01661-9](https://doi.org/10.1186/s13023-020-01661-9)
10. Zappa G, LoMauro A., Baranello G, et al. Intellectual abilities, language comprehension, speech, and motor function in children with spinal muscular atrophy type 1. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2021;13(1):9. doi: [10.1186/s11689-021-09355-4](https://doi.org/10.1186/s11689-021-09355-4)
11. Rivière J. Locomotion autonome et cognition spatiale: le paradoxe de l'amyotrophie spinale infantile [Self-produced locomotion and spatial cognition: a new light from spinal muscular atrophy]. *Archives de Pédiatrie*. 2007;14(3):279–84. (In Fr.). doi: [10.1016/j.arcped.2006.10.011](https://doi.org/10.1016/j.arcped.2006.10.011)
12. Polido GJ, de Miranda MMV, Carvas N, et al. Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Dementia & Neuropsychologia*. 2019;13(4):436–43. doi: [10.1590/1980-57642018dn13-040011](https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-040011)
13. Masson R, Brusa C, Scoto M, et al. Brain, cognition, and language development in spinal muscular atrophy type 1: a scoping review. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2021;63(5):527–36. doi: [10.1111/dmcn.14798](https://doi.org/10.1111/dmcn.14798)
14. Young SD, Montes J, Kramer SS, et al. Perceived Fatigue in Spinal Muscular Atrophy: A Pilot Study. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2019;6(1):109–17. doi: [10.3233/JND-180342](https://doi.org/10.3233/JND-180342)
15. Kizina K, Akkaya Y, Jokisch D, et al. Cognitive Impairment in Adult Patients with 5q-Associated Spinal Muscular Atrophy. *Brain Sciences*. 2021;11(9):1184. doi: [10.3390/brainsci11091184](https://doi.org/10.3390/brainsci11091184)
16. Schmidt H, Felisatti A, von Aster M, et al. Neuromuscular Diseases Affect Number Representation and Processing: An Exploratory Study. *Frontiers in Psychology*. 2021;12:697881. doi: [10.3389/fpsyg.2021.697881](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.697881)
17. Klinicheskiye rekomendatsii MZ RF. Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya 5q. 2021. Available at: <https://f-sma.ru/wp-content/uploads/2020/08/klinrecsma2021.pdf>. Accessed: 2022 February 14. (In Russ).
18. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28(2):103–15. doi: [10.1016/j.nmd.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005)
19. Hong J-M, Zhao M, He J, et al. Genetic screening method for analyzing survival motor neuron copy number in spinal muscular atrophy by multiplex ligation-dependent probe amplification and droplet digital polymerase chain reaction. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(20):2510–1. doi: [10.1097/CM9.0000000000001102](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001102)
20. Feng Y, Ge X, Meng L, et al. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. *Genetics in Medicine*. 2017;19(8):936–44. doi: [10.1038/gim.2016.215](https://doi.org/10.1038/gim.2016.215)
21. Lopez-Lopez D, Loucera C, Carmona R, et al. SMN1 copy-number and sequence variant analysis from next-generation sequencing data. *Human Mutation*. 2020;41(12):2073–7. doi: [10.1002/humu.24120](https://doi.org/10.1002/humu.24120)
22. Alves CCR, Zhang R, Johnstone AJ, et al. Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2020;94(9):e921–31. doi: [10.1212/WNL.00000000000008762](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008762)

23. Freigang M, Wurster CD, Hagenacker T, et al. Serum creatine kinase and creatinine in adult spinal muscular atrophy under nusinersen treatment. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2021;8(5):1049–63. doi: [10.1002/acn3.51340](https://doi.org/10.1002/acn3.51340)
24. Yuan A, Rao MV, Veeranna, et al. Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2017;9(4):a018309. doi: [10.1101/cshperspect.a018309](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018309)
25. Kobayashi DT, Shi J, Stephen L, et al. SMA-MAP: a plasma protein panel for spinal muscular atrophy. *PLoS One*. 2013;8(4):e60113. doi: [10.1371/journal.pone.0060113](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060113)
26. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2016;3(2):132–45. doi: [10.1002/acn3.283](https://doi.org/10.1002/acn3.283)
27. Weng W–C, Hsu Y–K, Chang F–M, et al. CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. *Genetics in Medicine*. 2021;23(2):415–20. doi: [10.1038/s41436-020-00987-w](https://doi.org/10.1038/s41436-020-00987-w)
28. Kariyawasam D, D'Silva A, Howells J, et al. Motor unit changes in children with symptomatic spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2020;92(1):78–85. doi: [10.1136/jnnp-2020-324254](https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324254)
29. Durmus H, Yilmaz R, Gulsen–Parman Y, et al. Muscle magnetic resonance imaging in spinal muscular atrophy type 3: Selective and progressive involvement. *Muscle & Nerve*. 2017;55(5):651–6. doi: [10.1002/mus.25385](https://doi.org/10.1002/mus.25385)
30. Regensburger AP, Wagner AL, Hanslik G, et al. Ultra-high-frequency ultrasound in patients with spinal muscular atrophy: A retrospective feasibility study. *Muscle & Nerve*. 2020;61(3):E18–E21. doi: [10.1002/mus.26796](https://doi.org/10.1002/mus.26796)
31. Pino MG, Rich KA, Kolb SJ. Update on Biomarkers in Spinal Muscular Atrophy. *Biomarker Insights*. 2021;16:11772719211035643. doi: [10.1177/11772719211035643](https://doi.org/10.1177/11772719211035643)
32. Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv, 2022. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 2022 February 14. (In Russ).
33. Materialy Kruglogo stola (2021). Formirovaniye gosudarstvennykh garantiy lekarstvennogo obespecheniya patsiyentov so spinal'noy myshechnoy atrofiyey (SMA) starshe 18 let. Rossiyskaya Gazeta. 08/12/2021. Available at: <https://rg.ru/2021/12/08/v-mediacentre-rg-obsudili-problemy-s-lekarstvennym-obespecheniem-pacientov-so-sma-starshe-18-let.html>. Accessed: 2022 February 14. (In Russ).
34. Waldrop MA, Karingada C, Storey MA, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes. *Pediatrics*. 2021;146(3):e20200729. doi: [10.1542/peds.2020-0729](https://doi.org/10.1542/peds.2020-0729)
35. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *The Application of Clinical Genetics*. 2021;14:11–25. doi: [10.2147/TACG.S239603](https://doi.org/10.2147/TACG.S239603)

ОБ АВТОРАХ

*Гайдук Арсений Янович:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4015-3162>;

eLibrary SPIN: 6119-6992; e-mail: a.j.gayduk@gmail.com

Камминг Пол, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0257-9621>;

e-mail: paul.k.cumming@gmail.com

Черникова Виктория Валериевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2147-9212>;

e-mail: v.v.chemikova@mail.ru

Власов Ян Владимирович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>;

eLibrary SPIN: 1494-6296; e-mail: sams99@inbox.ru

Смирнова Дарья Александровна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9591-4918>;

eLibrary SPIN: 8248-0194; e-mail: daria.smirnova.md.phd@gmail.com

AUTHOR'S INFO

*Arseniy Ya. Gayduk;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4015-3162>;

eLibrary SPIN: 6119-6992; e-mail: a.j.gayduk@gmail.com

Paul Cumming, MD, PhD, Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0257-9621>;

e-mail: paul.k.cumming@gmail.com

Viktoriya V. Chernikova;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2147-9212>;

e-mail: v.v.chemikova@mail.ru

Yan V. Vlasov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>;

eLibrary SPIN: 1494-6296; e-mail: sams99@inbox.ru

Dar'ya A. Smirnova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9591-4918>;

eLibrary SPIN: 8248-0194; e-mail: daria.smirnova.md.phd@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author