

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-80-93>

© Коллектив авторов, 2020

СПИНАЛЬНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ АТРОФИИ: ОТ СОВРЕМЕННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ К НОВОЙ СТРАТЕГИИ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ

М. Р. Шаймурзин^{1,2,*}, И. С. Луцкий²

¹ Республиканский клинический центр нейрореабилитации
Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
пр. Ильича, д. 80а, г. Донецк, 83052, Украина

² Государственная образовательная организация высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»
Пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003, Украина

АННОТАЦИЯ

Введение. Последние десятилетия отмечены прорывом в изучении молекулярно-генетических основ спинальных мышечных атрофий, что позволило существенно улучшить диагностику и лечение этих заболеваний и послужило платформой для разработки инновационных терапевтических подходов с возможностями модуляции генетического дефекта. С учетом ограниченной доступности этиотропных методов лечения спинальных мышечных атрофий сохраняют свою доказанную эффективность традиционные подходы к терапии, направленной на патофизиологические механизмы развития и течения заболевания, которые, в свою очередь, диктуют необходимость их усовершенствования и повышения результативности.

Цель исследования — определить эффективность проактивной тактики лечения пациентов со спинальными мышечными атрофиями, построенной на основе анализа данных электромиографических исследований с применением верифицированных шкал оценки функциональных возможностей пациентов.

Методы. Дизайн работы построен на основе проспективного когортного исследования, проведенного на базе Республиканского клинического центра нейрореабилитации. Под нашим наблюдением на протяжении 15 лет находились 95 детей (66 мальчиков и 29 девочек) с генетически подтвержденным диагнозом проксимальной спинальной мышечной атрофии. Пациенты были распределены на 2 группы. Концепция лечения пациентов основной группы (65 детей) основывалась на принципах персонализированного подхода с применением проактивной комплексной поэтапной терапии с определением ведущего патологического паттерна на основе результатов клинко-электромиографических исследований. Дети из группы сравнения (30 детей) получали общепринятую симптоматическую терапию, включая нейрометаболические, холинотропные средства, классический массаж, физиотерапевтическое лечение. Согласно разработанному дизайну исследования уровень оценивания функциональных возможностей и электромиографических данных осуществлялся через стандартизированные временные диапазоны с контрольной отметкой («Исходные данные», «1 год», «3 года», «5 лет»).

Результаты. Предложенная методика клинко-электромиографического исследования, проводимого в различные периоды течения заболевания, принесла свои результаты. Проведенное исследование свидетельствует о меньшей интенсивности патологического процесса в основной группе, которое представлено менее выраженным двигательным дефицитом и электромиографическими нарушениями, чем у детей в группе сравнения, получавших традиционную симптоматическую терапию.

Заключение. Динамический мониторинг клинко-неврологических нарушений с применением современных оценочных шкал, углубленный электромиографический ана-

лиз маркеров поражения двигательных единиц позволяет осуществлять персонализированный проактивный подход с включением патогенетически обоснованного лечения для замедления интенсивности развития осложнений и патологической симптоматики.

Ключевые слова: спинальные мышечные атрофии, шкалы RHS и MHS, электромиография, терапия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шаймурзин М.Р., Луцкий И.С. Спинальные мышечные атрофии: от современных возможностей к новой стратегии оказания помощи. Кубанский научный медицинский вестник. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 80–93. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-80-93>

Поступила 04.05.2020

Принята после доработки 20.09.2020

Опубликована 20.10.2020

SPINAL MUSCULAR ATROPHY: A PERSPECTIVE OUTLOOK

Mark R. Shaimurzin^{1,2,*}, Igor S. Lutskiy²

¹ Republican Clinical Centre for Neurorehabilitation,
Ilyicha av., 80-a, Donetsk, 83052, Ukraine

² Donetsk National Medical University,
Ilyicha av., 16, Donetsk, 83003, Ukraine

ABSTRACT

Background. Recent decades have witnessed a leap in understanding the molecular genetic bases of spinal muscular atrophy for a considerable improvement in diagnosis and treatment of this disease and development of innovative therapies for correcting genetic deficiencies. Given scarcity of etiotropic therapies for spinal muscular atrophy, traditional effective approaches remain relevant to target pathophysiological mechanisms of the disease progression and demand further development and improvement.

Objectives. Efficacy assessment of proactive therapy to spinal muscular atrophy based on electromyographic techniques using verifiable patient-specific functional scales.

Methods. The study is designed as a prospective cohort study conducted at the Republican Clinical Centre for Neurorehabilitation. We used a 15-year monitoring data on 95 children (66 boys and 29 girls) with genetically confirmed proximal spinal muscular atrophy. Patients were divided in two cohorts. The main cohort (65 children) received personalised therapy based on a proactive comprehensive stepwise approach to isolate a stem pathological pattern with clinical and electromyographic data. The comparison cohort (30 children) received conventional symptomatic therapy, including neurometabolic, cholinotropic drugs, classical massage and physiotherapy. In the study design, functional capacities and electromyographic data were estimated in a standardised time scheme with reference points («baseline», «1 year», «3 years», «5 years»).

Results. The proposed methodology for clinical and electromyographic data sampling at different points of the disease progression has yielded results. We registered a weaker pathological progression in the main cohort reflected by less pronounced motor deficiency and electromyographic pathology compared to the comparison group receiving conventional symptomatic therapy.

Conclusion. Dynamic monitoring of clinical and neurological disorders using modern assessment scales and extended electromyography of morbid motor markers enables a personalised proactive clinically justified treatment to suppress complications and manifestation of pathology.

Keywords: spinal muscular atrophy, RHS and MHS scales, electromyography, therapy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Shaimurzin M.R., Lutskiy I.S. Spinal muscular atrophy: a perspective outlook. Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik. 2020; 27(6): 80–93. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-80-93>

Submitted 04.05.2020

Revised 20.09.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что прогрессирующая нейромышечная патология детского возраста составляет тяжелокурабельную группу наследственно-дегенеративных заболеваний с выраженной статомоторной дисфункцией, приводящей к инвалидизации [1]. Особую категорию в структуре подобных заболеваний составляют пациенты со спинальной мышечной атрофией (СМА), характеризующейся прогрессирующей дегенерацией мотонейронов спинного мозга как проявления гомозиготной мутации (делеции/конверсии) SMN1 — «гена моторного нейрона выживания 1» [2]. Повышенное внимание к СМА обусловлено устойчивым увеличением числа пациентов с этим заболеванием [3]. Распространенность проксимальных СМА — в среднем 5,5 на 100 тыс. населения, у новорожденных — 1 на 6–10 тыс. [4] Частота гетерозиготного носительства — 1 на 40–60 человек [3]. Заболеваемость СМА 1-го типа (болезнь Верднига — Гоффмана) составляет 6 на 100 тыс. [5] при распространенности в диапазоне 0,04–0,28 на 100 тыс. [4, 5]. Заболеваемость СМА 2-го типа (промежуточная форма) и 3-го типа (болезнь Кугельберга — Веландера) исчисляется в среднем как 10,6 на 100 тыс. [6], при распространенности 1,5 на 100 тыс. [2, 7]. И в качестве главенствующей причины обозначенной нейроэпидемиологической ситуации выступают медико-социальные аспекты выживаемости и адаптации ранее труднокурабельных пациентов с тяжелыми вариантами СМА [8]. Успехи современной молекулярно-генетической диагностики, дополнительные методы высокоинформативных инструментальных исследований послужили платформой для создания широкомасштабных клинических исследований. Одним из таких направлений является таргетная терапия с использованием «малых молекул», направленная на замещение гена SMN1 посредством вирусных векторов и прочих средств, модифицирующих заболевание [9]. Согласно современным сведениям [10], в данном терапевтическом сегменте многообещающей является методика применения в качестве вектора для трансгена SMN1 самодополняемого аденоассоциирован-

ного вируса типа 9 (scAAV-9). Как свидетельствуют данные литературы [11, 12], запатентованным препаратом подобной направленности является AVXS-101. Опираясь на предварительные положительные результаты мультицентровых плацебо-контролируемых исследований, сравнительно недавно в РФ, США и в ряде стран Европы был предложен и рекомендован в качестве этиотропной терапии антисмысловой олигонуклеотид «Спинраза» как эффективное средство модуляции альтернативного сплайсинга SMN2 гена, функционально модифицируя его в SMN1, что в совокупности, согласно предварительным результатам, восстанавливает функционирование мотонейронов, предупреждая их дегенерацию [13]. Несмотря на перспективные достижения в направлении этиотропного лечения, целевые показатели не достигнуты в полном объеме [10], а учитывая особенности интратекального введения лекарств, окончательно не доработаны механизмы инфраструктурной организации [14–16], что ограничивает полноценность мероприятий в данном сегменте долговременной терапии. Но вместе с тем с учетом траектории естественного течения заболевания, характеризующегося дегенерацией двигательных нейронов спинного мозга, атрофией скелетных мышц и генерализованной слабостью, контроль и назначение патогенетически направленного проактивного персонализированного паллиативного лечения СМА актуальны в контексте раннего выявления патологических симптомов и сохранения функциональных возможностей пациентов.

Цель исследования — определить эффективность проактивной тактики лечения пациентов со СМА, построенной на основе анализа данных электромиографических (ЭМГ) исследований с применением верифицированных шкал оценки функциональных возможностей пациентов, в сравнении с традиционными подходами к ведению детей с указанной патологией.

МЕТОДЫ

Дизайн работы построен на основе проспективного когортного исследования, проведенного на базе Республиканского клинического

центра нейрореабилитации Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, который является государственной структурой и занимается реабилитацией детей с органической патологией нервной системы более 30 лет. Под нашим наблюдением на протяжении 15 лет находились 95 детей (66 мальчиков и 29 девочек) с генетически подтвержденным диагнозом проксимальной СМА из Донецкой области и других регионов Украины, а также стран ближнего зарубежья.

Диагноз СМА основывался на типичных клинических симптомах, данных электромиографии и обязательно подтверждался результатами молекулярно-генетического исследования, которое проводили в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (г. Москва) и Медико-генетическом центре «Геномед» (г. Ростов).

Согласно разработанной модели пациенты были распределены на 2 группы. Пациенты основной группы, которая включала 65 детей (68,4%), регулярно, в установленные временные интервалы проходили клинико-диагностическое обследование. Концепция лечения основывалась на принципах персонализированного подхода с применением проактивной комплексной поэтапной терапии с определением ведущего патологического паттерна, определяющего тяжесть двигательных нарушений и уровень функциональных возможностей на основе результатов, полученных при клинико-электромиографическом мониторинге.

Дети из группы сравнения (30 детей (31,6%)) получали общепринятую симптоматическую терапию, включая медикаментозные препараты, улучшающие течение метаболических процессов в мышцах [6, 10, 16] в возрастных дозировках (витамины группы В, нейропептиды, карнитинсодержащие соединения), холинотропные средства, классический массаж, физиотерапевтическое лечение. Динамику течения патологического процесса также оценивали по результатам клинико-электромиографического мониторинга через временные промежутки, аналогичные основной группе.

Количество включенных в исследование пациентов определялось числом госпитализированных в отделение нейрореабилитации детей. Меньший объем выборки в группах сравнения обусловлен интенцией к эффективной помощи большему количеству пациентов ввиду орфанности заболевания.

Согласно разработанному дизайну исследования уровень оценивания функциональных возможностей и ЭМГ-данных осуществлялся через стандартизированные временные диапазоны с контрольной отметкой («Исходные данные», «1 год», «3 года», «5 лет»).

На ранних стадиях заболевания в схему лечения детей из основной группы включали микродозы соединений с метаболическим действием (мельдоний, ацетил-L-карнитин — 0,5–1 мл № 10–15). Прогрессирующее снижение функциональных возможностей в двигательной сфере являлось основанием к дополнительному рефлекторному воздействию на зоны цервикального и люмбального анатомического утолщений с применением методов мезопунктуры, содержащих дозы нейропептидов (1 мл № 10–15), на фоне перорального приема препаратов группы цитиколинов в возрастных дозировках от 250 до 500 мг/сутки.

При выявлении сопутствующего аксонального поражения назначались лекарственные средства, содержащие активное вещество ипидакрин (5–20 мг/сутки). В случаях прогрессирования выявленных изменений волокон периферических нервов рекомендовался курсовой прием актовегина (50–200 мг/сутки) вместе с соединениями тиоктовой кислоты (40–80 мг/сутки) до 50–70 дней.

Электромиографический паттерн миогенного поражения диктовал необходимость подключения в схему лечения терапии с комбинированными метаболическими свойствами (цитруллин малат: 0,5–1 мг/сутки — до 1 месяца; убихинон: 2 мг/кг/сутки — до 3 месяцев). При прогрессировании подобных изменений проводился курс парентерального введения фосфокреатина в возрастных дозировках 50–100 мг/сутки.

В схему реабилитационного лечения включали адаптированный массаж с элементами стрейч-гимнастики с акцентом на разработку менее пораженных участков мышечного аппарата конечностей с рекомендуемым курсовым ежеквартальным проведением.

При начальных симптомах сколиоза рекомендовалось применение мягкого ортезирования, физиотерапевтические методы воздействия, включая механизированную мануальную кровать, вакуум-стимуляцию, точечное введение микродоз (0,5–2 мл № 10–15) нейропептидов (церебролизин, кортексин).

При утяжелении степени сколиоза на длительный период назначался индивидуализированный жесткий ортез для спины, дополнительно

проводились курсы мягкой мануальной терапии, рекомендовался курс электрофореза паравертебрально с витаминами группы В (тиамина хлорид — 1–2 мл через день № 5 в сочетании с пиридоксином — 1–2 мл № 5 через день) в комплексе с пероральным приемом холекальциферола (500–1000 МЕ/сутки) [9, 10].

Предложенная концепция персонализированного подхода к ведению детей со СМА позволила замедлить темпы прогрессирования заболевания и сохранить более высокий уровень двигательных возможностей пациентов. Глубокий анализ данных ЭМГ исследований позволил своевременно выявлять вторичное неврогенное и миогенное поражение, что обеспечило возможность их разнонаправленной коррекции.

Уровень функционального состояния пациентов со СМА старше 3 лет проводился по шкале RHS [4, 16]. Пациенты в возрастном сегменте 1–3 года оценивались с помощью модифицированного варианта шкалы Хаммерсмит.

Уровень нейрофизиологических нарушений оценивался с помощью программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП-микро» (РФ). Диагностический паттерн включал стандартные методы ЭМГ: игольчатую с изучением амплитуды и длительности потенциала двигательных единиц (ПДЕ), спонтанной активности: положительных острых волн (ПОВ), потенциалов фибрилляции (ПФ), потенциалов фасцикуляции (ПФЦ); стимуляционную с исследованием моторного ответа мышцы (М-ответа) и поверхностную ЭМГ с нагрузочными пробами в виде активных физических упражнений в течение 15–20 минут с последующим изучением динамики показателей до и после нагрузочных тестов.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Республиканского клинического центра нейрореабилитации г. Донецка МЗ ДНР (протокол № 3–9/19 от 13.04.2011). Родители или законные представители пациентов были ознакомлены и информированы о целях, характере, диагностических и лечебных процедурах, а также о возможных неблагоприятных эффектах лечения и дали добровольное информированное согласие.

Статистическую обработку полученной в ходе исследования информации проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 компании StatSoft. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Колмогорова — Смирнова (полученные в результате проведенного исследования данные не согласованы с нормальным распределением). Для оценки межгрупповой разницы применяли непараме-

трические методы статистики: сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна — Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскела — Уоллиса. Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». Анализ динамики показателей в случае сравнения двух периодов производился на основе непараметрического критерия Вилкоксона, в случае сравнения трех и более периодов — на основе непараметрического критерия Фридмана. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Разница считалась значимой, если p -значение было меньше 0,05 ($p < 0,05$). При проведении статистической обработки данных и интерпретации полученных результатов учитывались современные международные требования к представлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях на соискание ученой степени.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основе фенотипической вариации [16] сравниваемые группы дифференцированы на СМА 2-го типа (54 ребенка: 40 (74,1%) пациентов составили основную группу, 14 (25,9%) — группу сравнения) и СМА 3-го типа (41 пациент: 25 (61,0%) — основная группа, 16 (39,0%) — группа сравнения).

Временной интервал от дебюта СМА до принятия пациента в исследование в основные группы СМА 2-го типа составил $3,50 \pm 0,64$ мес., СМА 3-го типа — $6,12 \pm 3,03$ мес., в группы сравнения СМА 2-го типа — $3,86 \pm 0,66$ мес. ($p = 0,7968$), СМА 3-го типа — $6,12 \pm 1,75$ мес. ($p = 0,8517$).

Возрастной диапазон участников исследования составил: 1–3 года — 68 детей (71,6%), старше 3 лет — 27 пациентов (28,4%).

Длительность наблюдения составила $5,3 \pm 0,4$ года.

Критериями включения в исследование являлись возраст от 1 до 12 лет, генетически установленная форма проксимальной СМА с аутосомно-рецессивным типом наследования, соответствие клиническому фенотипу СМА 2-го типа и СМА 3-го типа.

Критериями исключения было наличие тяжелой соматической патологии, отказ родителей или законных представителей от исследования.

Согласно консенсусу, достигнутому международными экспертами SMA Europe, Европейско-

го нейромышечного консорциума, генетическое исследование SMN1/SMN2 является высоконадежным методом и относится к обследованиям первой линии при подозрении на СМА [1, 17]. В рамках генетического обследования у пациентов проводилось исследование локуса короткого плеча 5-й хромосомы SMN-гена. Наибольшие различия между исследуемыми группами выявлены при изучении вида генетической мутации. Генотип 0/SMN1, свидетельствующий о делеции на одной аллели и внутригенной мутации на другой аллели, идентифицирован у двоих детей со СМА 2-го типа. В группе СМА 3-го типа подобной мутации за весь период исследований выявлено не было. Значительно чаще у пациентов выявлялась гомозиготная делеция (конверсия) экзона 7 и/или 8 экзона SMN1 (генотип 0/0): данный вид мутации у детей группы СМА 2-го типа составил 96,3%, у пациентов СМА 3-го типа — 100%. Представляют интерес полученные результаты генетического анализа родителей пациентов СМА 2-го и 3-го типа, у которых превалировала делеция гетерозиготного экзона 7 SMN1, составляя 94,3% всех исследований. Значительно реже диагностировали цисконфигурацию, свидетельствующую о наличии двух или более копий 7-го экзона на одной хромосоме.

При обследовании двигательных возможностей детей с различными фенотипическими вариантами СМА установлено, что у пациентов со СМА 2-го типа двигательные возможности по результатам тестирования по шкале MHS существенно ниже в сравнении с показателями у больных СМА 3-го типа. Разница в баллах между фенотипическими группами в начале исследования соста-

вила 2,5 раза ($p < 0,0001$) (табл. 1). За год балльная оценка по шкале MHS снизилась у детей СМА 2-го типа группы сравнения на 24,12% ($p = 0,0022$), у детей основной группы снижение составило 10,62% ($p = 0,0019$), в то же время статистически значимых различий показателей балльной оценки в этих группах не было получено ($p = 0,1184$) (табл. 1). За аналогичный период у пациентов основной группы показатели СМА 3-го типа MHS снизились на 1,75% ($p = 0,0173$), в то же время в группе сравнения отрицательная динамика составила 5,44% ($p = 0,0032$) (табл. 1). По шкале MHS существенных различий в основной группе и группе сравнения отмечено не было ($p = 0,5436$). Полученные результаты мониторинга балльных оценок по шкале MHS через 1 год от начала исследования свидетельствовали об однородности функционального уровня основной группы и группы сравнения, что и следовало ожидать, учитывая тяжелый генетический характер изучаемой патологии.

Через 3 года показатели функциональных возможностей исследуемых пациентов СМА 2-го и 3-го типа, с учетом возрастного критерия, измеренные по шкале RHS, по-прежнему указывали на более тяжелое клиническое течение в группах сравнения: балльная оценка по шкале RHS у детей основной группы СМА 2-го типа была на 34,55% выше, чем в группе сравнения. Подобная тенденция отмечена и у детей основной группы СМА 3-го типа, у которых двигательные возможности на 19,47% выше, чем в группе сравнения (табл. 2). Через 2 года от предыдущей контрольной временной отметки снижение значений балльных оценок по шкале RHS по-прежнему преобладало в группах сравнений: в 2,09 раза

Таблица 1. Показатели балльной оценки функциональных возможностей по шкале MHS: исходные данные и через 1 год от начала исследования ($M \pm m$)

Table 1. Functional status rating in MHS scale: baseline and 1 year past monitoring start ($M \pm m$).

Группа (СМА)	$M \pm S$, исходные данные	$M \pm S$, 1 год	Уровень p
Основная (СМА 2)	11,30 \pm 2,17	10,10 \pm 0,44	0,0019
Сравнения (СМА 2)	12,14 \pm 1,79	9,21 \pm 0,43	0,0022
Основная (СМА 3)	28,60 \pm 0,65	28,10 \pm 0,71	0,0173
Сравнения (СМА 3)	28,50 \pm 1,15	26,95 \pm 1,00	0,0032

Таблица 2. Мониторинг показателей балльной оценки функциональных возможностей по шкале RHS через 3 и 5 лет от начала исследования ($M \pm m$)

Table 2. Functional status rating in RHS scale: 3 and 5 years past monitoring start ($M \pm m$)

Группа (СМА)	$M \pm S$, 3 года	$M \pm S$, 5 лет	Уровень p
Основная (СМА 2)	19,25 \pm 0,81	17,02 \pm 0,28	0,0110
Сравнения (СМА 2)	12,36 \pm 0,74	8,14 \pm 0,36	0,0010
Основная (СМА 3)	60,08 \pm 2,23	56,24 \pm 3,70	0,3782
Сравнения (СМА 3)	48,38 \pm 2,60	39,88 \pm 2,19	0,0168

Таблица 3. Мониторинг показателей игольчатой ЭМГ ($M \pm m$)
 Table 3. Needle electromyography monitoring ($M \pm m$)

Группа (СМА)	Показатель, ед. изм.	$M \pm S$, исходные данные	$M \pm S$ (%), 1 год	$M \pm S$ (%), 3 года	$M \pm S$ (%), 5 лет	p
Основная (СМА 2)	Длительность ПДЕ (повышение, %)	49,05 ± 2,98	56,32 ± 3,35	71,43 ± 3,14	102,07 ± 2,3	<0,0001
Сравнения (СМА 2)		49,88 ± 4,36	64,00 ± 3,82	93,29 ± 3,16	135,08 ± 6,12	<0,0001
Основная (СМА 3)		53,51 ± 4,23	56,99 ± 2,89	63,63 ± 2,09	70,32 ± 1,75	<0,0001
Сравнения (СМА 3)		52,36 ± 5,78	62,48 ± 5,75	71,45 ± 7,06	88,21 ± 2,54	<0,0001
Основная (СМА 2)	Амплитуда ПДЕ (мВ)	1,69 ± 0,22	2,54 ± 0,54	2,67 ± 0,93	3,05 ± 0,73	<0,0001
Сравнения (СМА 2)		1,67 ± 0,17	2,32 ± 0,51	2,73 ± 0,95	3,55 ± 1,11	<0,0001
Основная (СМА 3)		1,89 ± 0,32	1,99 ± 0,13	2,24 ± 0,16	2,45 ± 0,29	<0,0001
Сравнения (СМА 3)		1,93 ± 0,28	1,99 ± 0,11	2,15 ± 0,17	2,18 ± 0,61	0,1803
Основная (СМА 2)	Потенциалы фасцикуляции (у.е.)	1,65 ± 0,66	3,02 ± 0,28	7,42 ± 1,20	9,12 ± 3,29	<0,0001
Сравнения (СМА 2)		2,00 ± 0,55	7,93 ± 0,27	12,14 ± 1,17	14,93 ± 1,86	<0,0001
Основная (СМА 3)		2,12 ± 0,33	3,08 ± 0,28	4,60 ± 0,50	5,16 ± 0,37	<0,0001
Сравнения (СМА 3)		2,12 ± 0,34	4,25 ± 0,45	6,56 ± 0,51	8,88 ± 0,89	<0,0001
Основная (СМА 2)	Потенциалы фибрилляции (у.е.)	0,50 ± 0,51	0,80 ± 0,76	1,15 ± 0,77	2,05 ± 0,88	<0,0001
Сравнения (СМА 2)		0,57 ± 0,51	2,79 ± 0,43	4,00 ± 0,78	5,29 ± 1,27	<0,0001
Основная (СМА 3)		0,36 ± 0,49	0,56 ± 0,77	0,84 ± 0,69	1,60 ± 0,65	<0,0001
Сравнения (СМА 3)		0,19 ± 0,40	1,50 ± 1,10	2,25 ± 1,13	3,25 ± 0,45	<0,0001
Основная (СМА 2)	Положительные острые волны (у.е.)	0,98 ± 0,28	1,48 ± 0,96	2,20 ± 0,85	2,62 ± 0,93	<0,0001
Сравнения (СМА 2)		0,86 ± 0,53	3,36 ± 0,74	3,64 ± 0,63	4,07 ± 0,92	<0,0001
Основная (СМА 3)		0,16 ± 0,37	0,72 ± 0,74	1,64 ± 0,70	2,28 ± 0,74	<0,0001
Сравнения (СМА 3)		0,25 ± 0,45	2,50 ± 0,97	3,12 ± 0,62	4,75 ± 0,58	<0,0001

у пациентов со СМА 2-го типа, в 1,41 раза у детей со СМА 3-го типа (табл. 2).

Существенно менее выраженная отрицательная динамика функциональных возможностей в основных группах, по нашему мнению, свидетельствует о позитивном влиянии персонализированной терапии, позволяющей сохранить функциональные возможности пациентов через воздействие на патофизиологические механизмы заболевания, включая формирующиеся вторичные повреждения [4, 16].

Значительный интерес представляют результаты игольчатой ЭМГ, проводимой пациентам ис-

следуемых групп на различных этапах развития болезни, что учитывалось нами для определения тактики персонализированной терапии.

В начале заболевания увеличение длительности ПДЕ у пациентов СМА 3-го типа было на 7,7% выше в сравнении с группой СМА 2-го типа ($p = 0,0006$) (табл. 3), что свидетельствовало о более высоких компенсаторных возможностях у детей СМА 3-го типа [10]. Указанный факт подтверждается и данными амплитуды ПДЕ: они были на 13,4% больше у пациентов СМА 3-го типа в сравнении с результатами в группе СМА 2-го типа ($p = 0,0455$) (табл. 3), что указы-

вало на более тяжелое течение заболевания в группе СМА 2-го типа. Спонтанная активность двигательных единиц в виде ПФЦ, которые также являются маркером активности процесса повреждения мотонейронов спинного мозга [13], на ранних этапах существенных различий у детей с различными фенотипическими вариантами СМА не имела ($p = 0,0912$) (табл. 3). Обращает на себя внимание обнаруженное существенное увеличение показателей ПОВ в группе больных СМА 2-го типа: этот показатель в группе СМА 2-го типа превышал аналогичный параметр у детей СМА 3-го типа в 4,7 раза ($p < 0,0001$). Количество ПФ у детей СМА 2-го и 3-го типа существенных различий в начале заболевания не имело ($p = 0,8266$).

С нашей точки зрения, полученные данные являются свидетельством развития сопутствующих изменений в мышечных волокнах и периферической нервной системе, возникающих на фоне недостаточности импульсации из мотонейронов спинного мозга. Значительное повышение показателей ПФ указывает на развитие миопатического процесса [3]. Выявление ПОВ можно трактовать как проявление неврогенного поражения [6]. В целом показатели спонтанной активности ПФ и ПОВ свидетельствовали о более выраженных нарушениях неврогенного и миогенного характера в группе СМА 2-го типа.

Через 1 год от начала заболевания длительность ПДЕ у детей основной группы СМА 2-го типа увеличилась на 14,83%, в то время как в группе сравнения он составил 28,32% ($p < 0,0001$). Еще более существенная разница, достигшая трехкратных значений, получена при изучении длительности ПДЕ у детей СМА 3-го типа: в основной группе увеличение показателей составило 6,49%, в группе сравнения 19,33% ($p < 0,0312$). Последующий анализ длительности ПДЕ в различные временные промежутки выявил ожидаемое его увеличение с разницей в показателях между основной группой и группой сравнения СМА 2-го и 3-го типов, который достигал двух- и трехкратных значений соответственно и сохранялся до окончания исследования (табл. 3).

Отмеченная тенденция указывает на различные темпы прогрессирования заболевания, которые выше в группах сравнения, о чем свидетельствует более напряженное течение компенсаторно-приспособительных процессов. Иную ситуацию наблюдали с амплитудой ПДЕ: ее рост в первый год от начала заболевания в основной группе СМА 2-го типа составил 50,27%, в группе сравнения, она увеличилась

на 39,01% ($p = 0,4954$). Через два года после предыдущей контрольной временной отметки этот показатель в основной группе практически не изменился, в то же время в группе сравнения произошло увеличение на 24,59% ($p = 0,9997$). Последующие два года сопровождались нарастанием амплитуды ПДЕ в основной группе СМА 2-го типа на 22,69%, в группе сравнения за аналогичный период увеличение составило 48,76% ($p = 0,3901$). Амплитуда ПДЕ у детей со СМА 3-го типа имела отличительные особенности: через 1 год в основной группе и группе сравнения она практически не изменилась ($p = 1,000$), спустя 2 года в основной группе отмечалось ее увеличение на 13,38%, в группе сравнения на 8,32% ($p = 0,8746$). За весь период наблюдения в основной группе она увеличилась на 29,27%, в то же время в группе сравнения рост составил 13,15% ($p = 0,8907$) (табл. 3). Полученные результаты позволяют, опираясь на имеющиеся в литературе сведения, предположить, что однородность изменений амплитуды ПДЕ в основной группе и группе сравнения может быть обусловлена схожестью течения компенсаторных механизмов [18, 19], но с различиями патофизиологических процессов.

Подтверждением активности процесса повреждения мотонейронов спинного мозга у детей со СМА 2-го и 3-го типа является значительное увеличение числа ПФЦ. За год их количество в основной группе СМА 2-го типа выросло на 83,33%, в то время как в группе сравнения отмечено трехкратное повышение этого показателя ($p < 0,0001$). За аналогичный период в основной группе СМА 3-го типа также отмечено нарастание активности ПФЦ до 45,28%, в группе сравнения отмечены более высокие темпы их увеличения — в 2,25 раза ($p = 0,0004$). Наибольший пик роста ПФЦ зафиксирован спустя 2 года у детей со СМА 2-го типа: в основной группе он увеличился в 2,66 раза, в группе сравнения в 2,11 раза ($p = 0,0038$). В группах детей СМА 3-го типа за аналогичный временной интервал также отмечен двукратный подъем активности ПФЦ ($p = 0,0125$). Еще более существенное увеличение ПФЦ выявлено к окончанию исследования: в основной группе СМА 2-го типа этот показатель увеличился в 4,53 раза ($p = 0,0013$), в группе сравнения — в 6,46 раза ($p = 0,0013$); в основной группе СМА 3-го типа рост составил 1,43 раза, в группе сравнения — в 3,17 раза ($p = 0,0010$) (табл. 3). Полученные нами результаты позволяют с уверенностью утверждать, что интенсивность процессов повреждения мотонейронов спинного мозга существенно выше в группах сравнения СМА 2-го и 3-го типов.

Проведенная через год оценка ПФ в исследуемых группах свидетельствует о развитии миопатического поражения. Вместе с тем степень выраженности этих нарушений имела существенные различия в наблюдаемых группах. У пациентов основной группы СМА 2-го типа темпы прироста ПФ составили 60%, в группе сравнения этот показатель увеличился в 3,87 раза ($p < 0,0001$). Особенно отчетливое увеличение разрыва в показателях интенсивности ПФ между исследуемыми группами выявлено у детей со СМА 3-го типа: в основной группе прирост составил 55,56%, в группе сравнения этот показатель был выше в 12,6 раза ($p = 0,0481$). Еще более существенная разница получена при изучении ПФ спустя 2 года: у детей основной группы активность ПФ увеличилась на 70%, в группе сравнения СМА 2-го типа — в 2,13 раза ($p < 0,0001$), в основной группе СМА 3-го типа прирост составил 77,77%, в группе сравнения СМА 3-го типа выявлено увеличение количества ПФ в среднем в 4 раза ($p = 0,0072$). Ожидаемо через 5 лет наблюдения в исследуемых группах происходило усиление выраженности ПФ как проявление вторичной миогенной деструкции мышечных волокон. Однако активность ПФ оставалась выше в группах сравнения в сопоставлении с детьми основных групп с разницей в 2,66 раза у детей со СМА 2-го типа ($p < 0,0001$) и в 4,74 раза у обследованных пациентов СМА 3-го типа ($p < 0,0001$) (табл. 3).

Признаки неврогенного поражения, свидетельством которого является увеличение активности ПОВ, указывали на более высокие темпы его развития у детей со СМА 3-го типа: в основной группе этот показатель увеличился в 3,5 раза, в группе сравнения — в 9 раз ($p = 0,0001$). Подобное отмечено и у детей со СМА 2-го типа: в основной группе прирост составил 51,28%, в группе срав-

нения отмечено увеличение ПОВ в 2,91 раза ($p = 0,0002$). Полученные через 2 года характеристики ПОВ указывали на прогрессирование неврогенного поражения, о чем свидетельствовало нарастание интенсификации ПОВ, более представленной у детей СМА 3-го типа: в основной группе этот показатель вырос в 5,75 раза, в группе сравнения — в 2,5 раза ($p < 0,0001$).

У детей со СМА 2-го типа прирост ПОВ был несколько ниже: в основной группе — 74,36%, в группе сравнения — 33,33% ($p = 0,0003$). Через 2 года наблюдалось дальнейшее увеличение активности ПОВ: в основной группе СМА 3-го типа — в 4 раза, в группе сравнения — в 6,5 раза ($p < 0,0001$). В основной группе СМА 2-го типа активность ПОВ выросла на 43,59%, в то же время в группе сравнения — на 50% ($p = 0,0042$). Зафиксированный рост активности ПОВ в основных группах СМА через 3 года от начала заболевания объясняется, с нашей точки зрения, определенной адаптацией к возникающим денервационным процессам, перестройкой и реканализацией структур аксона мотонейрона в ответ на проводимую патогенетическую терапию, что согласуется с литературными данными [13, 17]. Снижение интенсивности ПОВ и ПФ в основных группах СМА следует расценивать как механизм сдерживания миогенного и неврогенного поражения посредством проактивной терапии.

Значительный интерес представляет выявленная этапность снижения амплитуды моторного ответа (М-ответа) как проявление сопутствующей аксонопатической невропатии. В начале исследования значение амплитуды М-ответа в 2,62 раза выше в сравнении с группой СМА 2-го типа ($p < 0,0001$) как признак существенно более выраженных неврогенных нарушений в группе СМА 2-го типа. Через 1 год от начала

Таблица 4. Мониторинг показателей поверхностной и стимуляционной ЭМГ ($M \pm m$)
Table 4. Surface and stimulation electromyography monitoring

Группа (СМА)	Показатель, ед. изм.	$M \pm S$, Исходные данные	$M \pm S$ (%), 1 год	$M \pm S$ (%), 3 года	$M \pm S$ (%), 5 лет	Уровень p
Основная (СМА 2)	Амплитуда М-ответа (мВ)	0,71 ± 0,13	0,72 ± 0,11	0,49 ± 0,10	0,24 ± 0,02	<0,0001
Сравнения (СМА 2)		0,68 ± 0,14	0,43 ± 0,14	0,23 ± 0,13	0,08 ± 0,01	<0,0001
Основная (СМА 3)		1,82 ± 0,12	1,73 ± 0,14	1,56 ± 0,11	1,35 ± 0,02	<0,0001
Сравнения (СМА 3)		1,66 ± 0,12	0,74 ± 0,12	0,53 ± 0,13	0,24 ± 0,02	<0,0001
Основная (СМА 2)	Девияция максимальной амплитуды (%)	52,91 ± 1,81	53,00 ± 1,58	60,56 ± 1,32	71,50 ± 3,24	<0,0001
Сравнения (СМА 2)		53,06 ± 1,88	59,09 ± 1,72	68,62 ± 0,99	102,67 ± 5,59	<0,0001
Основная (СМА 3)		34,05 ± 2,12	35,25 ± 1,29	48,73 ± 1,23	60,79 ± 3,37	<0,0001
Сравнения (СМА 3)		34,07 ± 2,12	51,16 ± 1,33	61,20 ± 1,26	93,95 ± 5,12	<0,0001
Основная (СМА 2)	Девияция средней частоты (%)	50,87 ± 1,94	52,91 ± 1,82	62,17 ± 5,15	74,14 ± 5,20	<0,0001
Сравнения (СМА 2)		51,03 ± 1,45	59,03 ± 1,48	77,49 ± 3,94	105,78 ± 9,15	<0,0001
Основная (СМА 3)		30,57 ± 1,88	34,36 ± 1,32	42,10 ± 4,77	53,41 ± 5,83	<0,0001
Сравнения (СМА 3)		31,63 ± 1,88	50,04 ± 1,67	55,39 ± 5,43	99,47 ± 7,87	<0,0001

исследования в основных группах СМА этот показатель практически не изменился, в то время как в группе сравнения СМА 2-го типа падение амплитуды М-ответа составило 36,9% ($p = 0,0044$), в группе сравнения СМА 3-го типа этот параметр снизился на 55,1% ($p = 0,0002$). Через 2 года в основной группе СМА 2-го типа наметилась тенденция к уменьшению амплитуды М-ответа, которая снизилась на 29,47%, в группе сравнения снижение составило 29,77% ($p = 0,0039$). Меньшая выраженность аксональной дегенерации отмечена в основной группе СМА 3-го типа в виде падения амплитуды М-ответа на 9,41%, у детей в группе сравнения амплитуда снизилась на 14,30% ($p = 0,0004$).

По мере прогрессирования заболевания наблюдалось усиление аксонопатических нарушений у детей со СМА. К концу исследования падение амплитуды у детей основной группы СМА 2-го типа составило 66,01%, в группе сравнения — 88,47% ($p = 0,0008$). Похожую ситуацию наблюдали у детей со СМА 3-го типа: в основной группе снижение этого параметра составило 26,01%, в группе сравнения этот показатель снизился существенно больше — в 3,29 раза ($p < 0,0001$) (табл. 4). Большая сохранность амплитуды М-ответа в основных группах СМА, по нашему мнению, может быть обусловлена проводимой патогенетической терапией, направленной на ключевые звенья аксоплазматического транспорта, и согласуется с литературными данными [10, 14].

Наряду с выявленными неврогенными нарушениями у пациентов исследуемых групп верифицированы миогенные изменения, которые, согласно экспериментальным исследованиям, могут оказывать определенное влияние на течение заболевания [12]. Подтверждением активности развития миогенных нарушений является значительная степень девиации максимальной амплитуды и средней частоты. В частности, это нашло подтверждение при изучении девиации максимальной амплитуды, отражающей прогрессирование заболевания с миогенным триггером. В начале исследования у пациентов группы СМА 2-го типа этот параметр был выше в 1,56 раза в сравнении с группой СМА 3-го типа ($p < 0,0001$), что свидетельствовало о меньшей выраженности миопатического повреждения в группе СМА 3-го типа. Через 1 год в основных группах степень девиации максимальной амплитуды практически не изменилась, в то время как у детей со СМА 2-го типа в группе сравнения этот показатель вырос на 11,35% ($p = 0,0070$), у пациентов СМА 3-го типа аналогичной группы степень девиации выросла на 50,16% ($p = 0,0212$). Тенденция к су-

щественному разрыву степени девиации максимальной амплитуды сохранилась на протяжении всего исследования: спустя 2 года в основной группе СМА 2-го типа степень девиации выросла на 14,48%, с двукратным приростом данного параметра у детей в группе сравнения ($p = 0,0004$).

За аналогичный период в основной группе СМА 3-го типа девиация максимальной амплитуды выросла на 43,09%, в то время у пациентов группы сравнения на — 79,60% ($p < 0,0001$). К концу 5-летнего наблюдения девиация максимальной амплитуды выросла у пациентов основной группы СМА 2-го типа на 35,14%, с ростом в 2,67 раза в группе сравнения ($p < 0,0001$). В меньшей степени за аналогичный период наблюдали увеличение значений девиации максимальной амплитуды у детей СМА 3-го типа, которое выросло в 2,23 раза в группе сравнения ($p < 0,0001$). Выраженность миопатического повреждения получена и при исследовании девиации средней частоты. В начале заболевания этот показатель у детей со СМА 2-го типа был в 1,66 раза выше в сравнении с группой СМА 3-го типа ($p < 0,0001$), что указывает на более мягкое течение заболевания. Через год от начала исследования отметили увеличение девиации средней частоты в исследуемых группах. Значения этого параметра в основной группе СМА 2-го типа увеличились на 4,01%, в группе сравнения — на 15,68% ($p = 0,0113$). В основной группе СМА 3-го типа этот показатель вырос на 12,38%, в группе сравнения — на 58,23% ($p = 0,0372$).

Проведенная спустя два года оценка девиации средней частоты свидетельствует о неуклонном развитии миопатического процесса. У детей СМА 2-го типа основной группы этот показатель вырос на 18,21%, в группе сравнения исследуемый параметр увеличился в 3,3 раза ($p = 0,0070$). У пациентов основной группы СМА 3-го типа девиация средней частоты увеличилась на 25,34%, в группе сравнения это значение выросло на 16,89% ($p = 0,0279$). За пять лет исследования интенсивность девиации средней частоты существенно выше в группах сравнения СМА 2-го и 3-го типов: в 2,34 раза ($p = 0,002$) и 2,87 раза ($p < 0,0001$) соответственно (табл. 4). Выявленные в процессе исследования статистически значимые различия в исследуемых показателях девиации максимальной амплитуды и средней частоты у детей в основных группах и группах сравнения различных фенотипических вариантов СМА убедительно свидетельствуют об эффективности патогенетической терапии, которая оказывает существенное позитивное влияние на течение и прогноз заболевания [4, 15].

ОБСУЖДЕНИЕ

Достаточно сказать, что в мировой практике за последние десятилетия для этиотропной генной терапии СМА предложено более двух десятков различных соединений. Продолжается ряд клинических испытаний проверки безопасности и переносимости подобного сегмента терапии [13–15]. Но все же предлагаемые современные концепции генной и лекарственной терапии СМА имеют определенные ограничения: целевые показатели не достигнуты в полном объеме, окончательно не доработаны механизмы инфраструктурной организации в этом направлении, что ограничивают полноценность мероприятий в данном сегменте долговременной терапии. В настоящее время преодоление барьеров, стоящих на пути эффективного лечения, заключается в проактивном персонализированном подходе к терапии, основанном на раннем выявлении признаков, оказывающих негативное влияние на течение заболевания. Это имеет первостепенное значение для пациентов, страдающих СМА, так как позволит существенно повлиять на клиническое течение заболевания.

Проведенное исследование является весьма показательным в том плане, что диагноз труднокурабельного заболевания не должен быть поводом в отказе или ограничении объема лечебных мероприятий. Своевременная диагностика, использование современных шкал для оценки двигательных возможностей пациента, всесторонний анализ результатов ЭМГ исследования, применение стратегии персонализированного подхода с включением максимально возможного спектра лечебных мероприятий различной направленности способствуют замедлению темпов прогрессирования СМА с сохранением определенного объема двигательных возможностей и, соответственно, качества жизни данной категории больных детей.

Внимательное изучение топики-этиологического паттерна вторичного миогенного поражения и связанных с ними двигательных нарушений с последующим выходом на комплекс проактивных реабилитационных мероприятий, направленных на разработку наименее задействованных в патологический процесс групп мышц, представляет большое значение для пациентов с точки зрения перспективы изменения клинического течения заболевания, предупреждения и минимизации осложнений, улучшения качества жизни. Использование ЭМГ дает возможность своевременно обнаруживать и проводить динамический мониторинг развития вто-

ричного миогенного и неврогенного поражения, отслеживать степень выраженности нейропатии и направлять терапевтические возможности на сдерживание прогрессирования этих процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинаторный персонализированный клинико-электромиографический подход к выбору стратегии лечения и оценке эффективности терапии статомоторных нарушений с учетом стадийности заболевания и траектории прогрессирования, активный и систематический мониторинг содействуют патогенетически обоснованному дифференцированному подбору терапии. Динамическое наблюдение за течением СМА с учетом особенностей клинического паттерна, адекватной тактики ведения на различных стадиях заболевания способствует замедлению темпов прогрессирования болезни и развития осложнений, что позитивно сказывается на двигательных возможностях пациентов.

В этой связи важнейшее значение имеет проблема ранней диагностики СМА, что позволяет своевременно определиться со стратегией терапевтических мероприятий, включая современные возможности генной терапии.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все законные представители пациентов, вошедших в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Республиканского клинического центра нейрореабилитации Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (пр. Ильича, д. 80а, г. Донецк, Украина), протокол № 3–9/19 от 13.04.2011 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

All legal representatives of the enrolled patients signed a free written informed consent. The study was approved by the local Committee for Ethics of the Republican Clinical Centre for Neurorehabilitation, Ministry of Health of the Donetsk People's Republic (Ilyicha av., 80-a, Donetsk, Ukraine), Protocol No. 3–9/19 of 13 April, 2011.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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: 27–31. DOI: 10.17650/2222-8721-2013-0-3-27-31
2. Ковальчук М.О., Никитин С.С. Изучение нервно-мышечной патологии в России. История и перспективы. *Нервно-мышечные болезни*. 2015; 5(2): 55–58. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-55-58
3. Hamilton G., Gillingwater T.H. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends. Mol. Med.* 2013; 19(1): 40–50. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.11.002
4. Dubowitz V. Spinal Muscular Atrophy Revisited. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(6): 413–414. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.06.008
5. Gregoretti C., Ottonello G., Chiarini Testa M.B., Mastella C., Ravà L., Bignamini E., et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics*. 2013; 131(5): e1509–1514. DOI: 10.1542/peds.2012-2278
6. Vaidya S., Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual. Life. Res.* 2018; 27(12): 3087–3094. DOI: 10.1007/s11136-018-1945-x
7. Kaufmann P., McDermott M.P., Darras B.T., Finkel R.S., Sproule D.M., Kang P.B., et al.; Muscle Study Group (MSG); Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR). Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*. 2012; 79(18): 1889–1897. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318271f7e4
8. Groenestijn A.C., Kruitwagen-van Reenen E.T., Visser-Meily J.M., Berg L.H., Schröder C.D. Associations between psychological factors and health-related quality of life and global quality of life in patients with ALS: a systematic review. *Health Qual. Life Outcomes*. 2016; 14(1): 107. DOI: 10.1186/s12955-016-0507-6
9. Ross L.F., Kwon J.M. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *Neoreviews*. 2019; 20(8): e437–e451. DOI: 10.1542/neo.20-8-e437
10. Lorson C.L., Rindt H., Shababi M. Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(R1): R111–118. DOI: 10.1093/hmg/ddq147
11. Serra-Juhe C., Tizzano E.F. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *Eur. J. Hum. Genet.* 2019; 27(12): 1774–1782. DOI: 10.1038/s41431-019-0415-4
12. Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R., Arnold W.D., Rodino-Klapac L.R., Prior T.W., et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(18): 1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198
13. Singh N.N., Lee B.M., DiDonato C.J., Singh R.N. Mechanistic principles of antisense targets for the treatment of spinal muscular atrophy. *Future. Med. Chem.* 2015; 7(13): 1793–1808. DOI: 10.4155/fmc.15.101
14. Finkel R.S., Farwell W. Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(5): 487–488. DOI: 10.1056/NEJMc1715769
15. Darras B.T., Mammás I.N., Spandidos D.A. Spinal muscular atrophy, pediatric virology and gene therapy: A challenge of modern weakness and hope. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15(4): 3671–3672. DOI: 10.3892/etm.2018.5883
16. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H., Simonds A.K., Schroth M.K., Graham R.J., et al.; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28(3): 197–207. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004
17. Saffari A., Weiler M., Hoffmann G.F., Ziegler A. Gene therapies for neuromuscular diseases. *Nervenarzt.* 2019; 90(8): 809–816. DOI: 10.1007/s00115-019-0761-z
18. Pulst S.M. Antisense therapies for neurological diseases. *Nervenarzt.* 2019; 90(8): 781–786. DOI: 10.1007/s00115-019-0724-4
19. High K.A., Roncarolo M.G. Gene Therapy. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(5): 455–464. DOI: 10.1056/NEJMra1706910

REFERENCES

1. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Polyakov A.V. Proximal spinal muscular atrophy types I–IV: Specific features of molecular genetic diagnosis. *Neuromuscular Diseases*. 2013; 3: 27–31 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2222-8721-2013-0-3-27-31
2. Kovalchuk M.O., Nikitin S.S. Research of neuromuscular pathology in Russia. Background and perspectives. *Neuromuscular Diseases*. 2015; 5(2): 55–58 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-55-58
3. Hamilton G., Gillingwater T.H. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends. Mol. Med.* 2013; 19(1): 40–50. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.11.002
4. Dubowitz V. Spinal Muscular Atrophy Revisited. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(6): 413–414. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.06.008
5. Gregoretti C., Ottonello G., Chiarini Testa M.B., Mastella C., Ravà L., Bignamini E., et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics*. 2013; 131(5): e1509–1514. DOI: 10.1542/peds.2012-2278

6. Vaidya S., Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual. Life. Res.* 2018; 27(12): 3087–3094. DOI: 10.1007/s11136-018-1945-x
7. Kaufmann P., McDermott M.P., Darras B.T., Finkel R.S., Sproule D.M., Kang P.B., et al.; Muscle Study Group (MSG); Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR). Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology.* 2012; 79(18): 1889–1897. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318271f7e4
8. Groenestijn A.C., Kruitwagen-van Reenen E.T., Vissers-Meily J.M., Berg L.H., Schröder C.D. Associations between psychological factors and health-related quality of life and global quality of life in patients with ALS: a systematic review. *Health Qual. Life Outcomes.* 2016; 14(1): 107. DOI: 10.1186/s12955-016-0507-6
9. Ross L.F., Kwon J.M. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *Neoreviews.* 2019; 20(8): e437–e451. DOI: 10.1542/neo.20-8-e437
10. Lorson C.L., Rindt H., Shababi M. Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(R1): R111–118. DOI: 10.1093/hmg/ddq147
11. Serra-Juhe C., Tizzano E.F. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *Eur. J. Hum. Genet.* 2019; 27(12): 1774–1782. DOI: 10.1038/s41431-019-0415-4
12. Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R., Arnold W.D., Rodino-Klapac L.R., Prior T.W., et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(18): 1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198
13. Singh N.N., Lee B.M., DiDonato C.J., Singh R.N. Mechanistic principles of antisense targets for the treatment of spinal muscular atrophy. *Future. Med. Chem.* 2015; 7(13): 1793–1808. DOI: 10.4155/fmc.15.101
14. Finkel R.S., Farwell W. Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(5): 487–488. DOI: 10.1056/NEJMc1715769
15. Darras B.T., Mammias I.N., Spandidos D.A. Spinal muscular atrophy, pediatric virology and gene therapy: A challenge of modern weakness and hope. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15(4): 3671–3672. DOI: 10.3892/etm.2018.5883
16. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H., Simonds A.K., Schroth M.K., Graham R.J., et al.; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28(3): 197–207. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004
17. Saffari A., Weiler M., Hoffmann G.F., Ziegler A. Gene therapies for neuromuscular diseases. *Nervenarzt.* 2019; 90(8): 809–816. DOI: 10.1007/s00115-019-0761-z.
18. Pulst S.M. Antisense therapies for neurological diseases. *Nervenarzt.* 2019; 90(8): 781–786. DOI: 10.1007/s00115-019-0724-4
19. High K.A., Roncarolo M.G. Gene Therapy. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(5): 455–464. DOI: 10.1056/NEJM-ra1706910

ВКЛАД АВТОРОВ

Шаймурзин М.Р.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка методологии.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Луцкий И.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Разработка методологии — разработка методологии.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Shaimurzin M.R.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — methodology development.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical and computing methods for data analysis and synthesis.

Lutskiy I.S.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Methodology development — methodology development.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шаймурзин Марк Рафисович* — кандидат медицинских наук, врач высшей категории по детской неврологии и функциональной диагностике, заведующий дневным стационаром Республиканского клинического центра нейрореабилитации Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики; ассистент кафедры детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

<https://orcid.org/0000-0003-3770-6851>

Контактная информация: e-mail: mark04031980@mail.ru; тел.: +3 (807)13360673;

пр. Ильича, д. 80а, г. Донецк, 83062, Украина.

Луцкий Игорь Степанович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

<https://orcid.org/0000-0001-6790-6980>

Mark R. Shaimurzin* — Cand. Sci. (Med.), Physician (higher category, paediatric neurology and functional diagnostics), Head of Day Hospital, Republican Clinical Centre for Neurorehabilitation; Research Assistant, Chair of Paediatric and General Neurology, Faculty of Internship and Postgraduate Education, Donetsk National Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3770-6851>

Corresponding author: e-mail: mark04031980@mail.ru; tel. +380713360673;

av. Ilyicha str., 80-a, Donetsk, 83062, Ukraine

Igor S. Lutskiy — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Chair of Paediatric and General Neurology, Faculty of Internship and Postgraduate Education, Donetsk National Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6790-6980>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author