

СТРАТЕГИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ МНОГОЭТАПНОЙ ТЕРАПИИ ПРОКСИМАЛЬНЫХ СПИНАЛЬНЫХ АМИОТРОФИЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

М.Р. ШАЙМУРЗИН

Республиканский клинический центр нейрореабилитации, Донецк, Донецкая Народная Республика

Цель: оценить результаты лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) детского возраста с применением международных шкал оценки физических возможностей и компьютерной электронейромиографии на различных этапах заболевания.

Материал и методы: под наблюдением находились 95 детей с генетически подтвержденным диагнозом проксимальной СМА из Донецкой области и других регионов Украины, а также стран ближнего зарубежья. Все пациенты в зависимости от проводимой терапии были разделены на 2 группы: основную группу составили 65 детей (68,4%), которые получали лечение по разработанной нами методике поэтапного воздействия; группу сравнения составили 30 детей (31,6%), которые получали общепринятую терапию, включающую препараты из группы метаболитов в возрастных дозировках и симптоматические средства.

Результаты: промежуточная оценка эффективности терапии проводилась через 2 года, заключительная оценка – на основании 4 летнего катамнеза наблюдения методом статистической обработки балльной оценки физических возможностей пациента. По промежуточным и заключительным результатам тяжесть клинического состояния достоверно выше у пациентов с СМА II и III типа группы сравнения.

Заключение: комплексный подход к оценке лечения СМА, как с клинических позиций, так и путём применения дополнительных методов исследования, эффективно содействует дифференцированному фазисному подбору терапии, направленной на замедление патологического процесса, профилактику осложнений и улучшение качества жизни.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, дети, электронейромиография, немедикаментозная и медикаментозная терапия.

Для цитирования: Шаймурзин М.Р. Стратегия дифференцированной многоэтапной терапии проксимальных спинальных амиотрофий детского возраста. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):408-14. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-408-414>.

STRATEGY OF DIFFERENTIATED MULTI-STAGE THERAPY OF PROXIMAL SPINAL AMIOTROPHY IN CHILDREN

M.R. SHAYMURZIN

Republican Clinical Center for Neurorehabilitation, Donetsk, Donetsk People's Republic

Objective: To assess the results of the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in children using international scales of physical capacity assessment and computer electroneuromyography on different stages of the disease.

Methods: 95 children with a genetically confirmed diagnosis of proximal SMA from Donetsk region and other regions of Ukraine, as well as neighboring countries were under observation. All patients, depending on the therapy, were divided into two groups: the main group consisted of 65 children (68.4%), who received treatment based on the method developed by us; the control group comprised 30 children (31.6%) who received general therapy incorporating drugs from the metabolite group in age dosages and symptomatic drugs.

Results: An interim evaluation of the effectiveness of therapy was carried out after 2 years, the final assessment – based on 4 years of catamnesis observation by statistical processing of patient's physical performance assessments. According to the interim and final results, the severity of the clinical condition is reliably higher in patients of the control group with the SMA II and III type.

Conclusions: A comprehensive approach to the evaluation of the treatment of SMA, both from a clinical and additional research perspective, effectively promotes differentiated phases selecting therapies aimed at slowing down the pathological process, preventing complications and improving the quality of life.

Keywords: Spinal muscular atrophy, children, electroneuromyography, non-drug and drug therapy.

For citation: Shaymurzin MR. Strategiya differentsirovannoy mnogoetapnoy terapii proksimal'nykh spinal'nykh amiotrofii detskogo vozrasta [Strategy of differentiated multi-stage therapy of proximal spinal amiotrophy in children]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):408-14. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-408-414>.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные нейро-мышечные заболевания (НМЗ) – генетически гетерогенная группа патологии моторной интеграции, отличительными свойствами которой является клинический полиморфизм с сопутствующими стойкими тяжёлыми двигательными нарушениями, снижением функциональных возможностей больного, ограничением возможностей самообслуживания и развитием инвалидизации [1, 2]. НМЗ представляют одну из

социально значимых проблем в современной нейрорепедиатрии и характеризуются неуклонным увеличением частоты встречаемости [3]. Среди них ведущие позиции занимают спинальные мышечные атрофии (СМА), сопровождающиеся прогрессирующей нейродегенерацией альфа-мотонейронов спинного мозга [4]. В структуре СМА детского возраста широко представлены изолированные проксимальные СМА с аутомно-рецессивным типом наследования (I, II, III, IV) со спецификацией гена выживаемости мотонейронов SMN1 (survival motor neuron), ло-

кализирующегося на длинном плече хромосомы 5 (5q13) [2, 5, 6]. Распространённость данной формы СМА составляет 5,5 на 100 тысяч населения, среди новорождённых – 1 на 6-10 тысяч [1, 7]. Частота встречаемости гетерозиготного носительства достигает 1 на 40-60 человек [8, 9]. Заболеваемость СМА I типа (болезнь Верднига-Гоффмана) – 6 на 100 тысяч [10, 11]. Частота заболеваемости при СМА II и III типов в среднем составляет 10,6 на 100 тысяч [12, 13]. Исходя из представленных данных, можно констатировать, что истинная частота проксимальных СМА выше, так как часть случаев установки ошибочного диагноза или внезапной смерти остаётся не распознанной [5, 14].

Получение достоверной информации о генетическом фоне заболевания является платформой для исследовательских программ, направленных на поиск эффективной этиотропной терапии СМА, приоритетными направлениями которых являются: замещение гена SMN1; модификация сплайсинга SMN2; SMN2 альтернативная модуляция сплайсинга; стабилизация митохондрий нейронов; компенсаторная стимуляция реактивности мышечной ткани вместо функционально неполноценных мотонейронов; активация гена SMN2; стабилизация короткоживущего дефектного белка SMNΔ7 [16-18].

К сожалению, далеко не всегда решение вышеперечисленных позиций имеет достаточно высокую эффективность [19, 20]. Для комплексной координированной помощи, направленной на профилактику осложнений и активизацию компенсаторно-приспособительных функций нейро-мышечного аппарата, необходима модификация предоставляемого реабилитационного лечения, базирующегося на тщательной оценке лечения двигательных нарушений, как с клинических позиций, так и с применением дополнительных методов диагностики на различных стадиях заболевания, с отслеживанием траектории прогрессирования, определением сферы, требующей срочной коррекции, дифференцированным подбором схем терапии [5, 14, 21-23].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты лечения СМА детского возраста с применением международных шкал оценки физических возможностей и компьютерной электронейромиографии на различных этапах заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на базе Республиканского клинического центра нейрореабилитации (Донецк). Под нашим наблюдением, включая телекоммуникационные возможности маршрутизации, на протяжении 15 лет находились 95 детей из Донецкой области и других регионов Украины, а также стран ближнего зарубежья с генетически подтверждённым диагнозом проксимальной СМА. Из них мальчиков было 66 (69,4%), девочек – 29 (30,6%). 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.

В данном исследовании все пациенты в зависимости от проводимой терапии были разделены на 2 группы: основную группу составили 65 детей (68,4%), которые получали лечение по разработанной нами методике поэтапного воздействия; группу сравнения составили 30 детей (31,6%), которые получали общепринятую терапию, включающую препараты из группы метабо-

литов в возрастных дозировках и симптоматические средства.

Из 54 детей со СМА II типа, 40 (74%) детей вошли в основную группу, остальные 14 (26%) – в группу сравнения. Из 41 пациента со СМА III типа, 25 (61%) детей вошли в основную группу и 16 (39%) – в группу сравнения. Контрольную группу составили 45 здоровых детей.

Согласно клиническим критериям и тщательно собранному анамнезу с учётом международной классификации проксимальных СМА по фенотипическому спектру пациенты были распределены на СМА II и III типа.

Функциональный уровень у пациентов основной группы, включая оценку мышц, оценивался при первичном обращении, 1 раз в 3 месяца, в начале и в конце курса реабилитационного лечения с применением международных верифицированных шкал и модифицированного варианта международной шкалы Хаммерсмит. У детей группы сравнения проводилась балльная оценка при первичном обращении и при повторных обращениях при изменениях клинического состояния и появлении жалоб на нарастание мышечной слабости, атрофии мышц, утрату двигательных навыков и т.д.

Дети со СМА в возрасте от 3 лет и старше проходили тестирование по шкале RHS с оценкой физических возможностей пациентов со СМА II и III типов с ограниченными функциями передвижения для мониторинга функции сидения, стояния, ходьбы, диапазона движений и силы в конечностях, мышцах туловища.

RHS является порядковой шкалой [11], состоящей из 33 элементов в диапазоне от 0 до 3 баллов, где 0 обозначает наименьший уровень способности/функции, развивающейся до наивысшего уровня способности успешно выполнить задание (3 балла). Максимально достижимая оценка – 69.

Функциональный уровень пациентов со СМА в возрасте от 1 года до 3 лет оценивался с помощью разработанного в Республиканском клиническом центре нейрореабилитации модифицированного варианта международной шкалы Хаммерсмит, включающей тесты: сидение у опоры, поднесение руки к голове в положении сидя, подъём кисти выше уровня плеч, подъём выпрямленных рук над головой, поднятие головы в положении лёжа на спине, переворот на бок, переворот со спины на живот и с живота на спину, поднятие головы в положении лёжа на животе, опора на предплечье, функция ползания, функция ходьбы и опоры. Максимально достижимая оценка – 30 баллов. Оценочный диапазон от 0 до 2 баллов, где 0 наименьший уровень функциональных возможностей, развивающейся до наивысшего уровня способности выполнить задание – 2 балла.

Для диагностики уровня поражения моторной интеграции при СМА всем пациентам основной группы (n=65) и группы сравнения (n=30) была проведена электронейромиография (ЭНМГ) на программно-аппаратном комплексе «Нейро-МВП-микро» (Россия), включающая методику стимуляционной ЭНМГ с исследованием моторного ответа мышцы, скоростей проведения импульса по моторным волокнам, поверхностную (глобальную) ЭМГ и игольчатую ЭНМГ с изучением спонтанной активности и потенциалов двигательных единиц (ПДЕ). Базисная ЭНМГ также включала методику с нагрузочными пробами в виде активных физических упражнений в течение 15 минут с последующим изучением динамики показателей поверхностной ЭМГ до и после нагрузочных тестов.

Для достоверной генетической верификации СМА все дети направлялись в ФГБН «Медико-генетический научный центр» (Москва), Медико-генетический центр «Геномед» (Ростов), Институт молекулярной биологии и генетики НАНУ (Киев) для мо-

лекулярно-генетического исследования SMN-гена, локуса короткого плеча 5 хромосомы и оценки числа копий SMNc.

В основе терапии СМА лежал принцип непрерывности, длительности и преемственности лечения.

Пациентам со СМА назначалась специальная нейродиета с ограничением насыщенных жиров и сахара, углеводов и обеспечением достаточным количеством жидкости. Рекомендовались пищевые продукты, обогащённые лецитином, витаминами Е и В и аскорбиновой кислотой, участвующими в синтезе коллагена и обладающими антиоксидантной активностью. Настоятельно рекомендовалось раннее подключение антибиотикотерапии, иммунизация от гриппа и пневмококковой инфекции.

Согласно специально разработанной в РКЦН методике ЛФК с элементами стретч-гимнастики в комплекс упражнений включались преимущественно мышцы, менее вовлечённые в патологический процесс – m. tibialis anterior, m. extensor digitorum longus, m. extensor digitorum brevis (pedis) и некоторые другие. Подобный комплекс упражнений приводит к уменьшению выраженности мышечного асинергизма, что в сочетании с ортопедическими эмалитиновыми тьюторами и электромиостимуляцией способствует предупреждению/коррекции контрактур суставов. Лечебный точечный массаж включал 3-4 курса в год с интервалом в 1,5-2 месяца по 15-20 сеансов с акцентом на щадящую разработку голеностопных, коленных, тазобедренных и локтевых суставов с применением мазей, содержащих хондроитинсульфат.

Медикаментозная терапия СМА имела заместительный характер и включала следующие направления. На стадии начальных клинических проявлений заболевания пациентам со СМА II и III типа проводились курсы локального введения в двигательные точки менее вовлечённых в патологический процесс мышц микродоз препаратов комбинированного метаболического действия (мельдоний, ацетилкарнитин – 0,5-1 мл, № 10-15) в сочетании с приёмом до 3 месяцев витаминных комплексов, действие которых обусловлено синергическими эффектами входящих в их состав компонентов (пиридоксин, тиамин, цианкобаламин, янтарная кислота, инозин, никотинамид, рибофлавин).

По мере снижения функциональных возможностей фиксировалось внимание на паравerteбральных зонах шейного и поясничного утолщения, посредством введения микродоз нейропептидов (1 мл, № 10) в чередовании с мекобаламином (0,5-1 мл, № 15). В дальнейшем для интенсификации производства ацетилхолина и фосфатидилхолина рекомендовался длительный (до 3 месяцев) приём цитиколинов (250-500 мг/сутки).

При раннем выявлении аксонопатии, по данным ЭНМГ, в схему лечения включали ипидакрин в виде мезопунктурных инъекций в дистальные отделы нижних конечностей – RP4-7, E40-43, V58-60, F2-6 (по 0,5-1 мл, № 15) – с последующим переходом на длительный (до 2 месяцев) пероральный приём препарата в дозировке 5-20 мг/сутки. Усиление аксональной дегенерации диктовало необходимость назначения актовегина 50-200 мг/сутки в сочетании с тироктовой кислотой (40-80 мг/сутки) – до 2 месяцев.

При ранней ЭНМГ-идентификации сопутствующего миогенного компонента рекомендовалось подключение терапии, сопряжённой с митохондриальным обменом: убихинон (2 мг/кг/сутки – до 3 месяцев) с последующим приёмом левокарнитина (50 мг/кг/сутки – до 45 дней), чередуя с цитруллином малатом (0,5-1 мг/сутки – до 1 месяца), но при выявлении миогенной прогрессии парентерально вводился фосфокреатин (50-100 мг/сутки, № 5, 1 раз в 3 дня) с последующим переходом на креатин моногидрат (250-1000 мг/сутки) до 1 месяца и дальнейшим длительным приёмом альфакальцидола (1-3 мкг/сутки).

Уделялось внимание ранней диагностике и предупреждению сгибательных контрактур, нередко сопровождающихся выраженным болевым синдромом, влияющих на значительное снижение качества жизни [24]. Реабилитационный уход за подобными больными включал применение технических ортопедических средств для функциональной адаптации, а также использование подвижных подставок для рук или поддерживающих повязок, предназначенных для увеличения активной области движений с целью улучшения функциональных возможностей; накладывание шин для сохранения диапазона движений и профилактики болей. В качестве лечебного подхода, для больных с навыками сидения рассматривалось применение облегчённых надколенных, реципрокных, высоких ортезов для стояния и ходьбы.

С целью раннего выявления и предупреждения остеопороза и остеопении проводилась денситометрия, выполнялось биохимическое исследование ионизированного кальция и витамина D₃, уровень концентрации которого определял последующую тактику терапии: от коррекции с помощью специальной нейродиеты и ЛФК до введения бисфосфонатов (рис.).

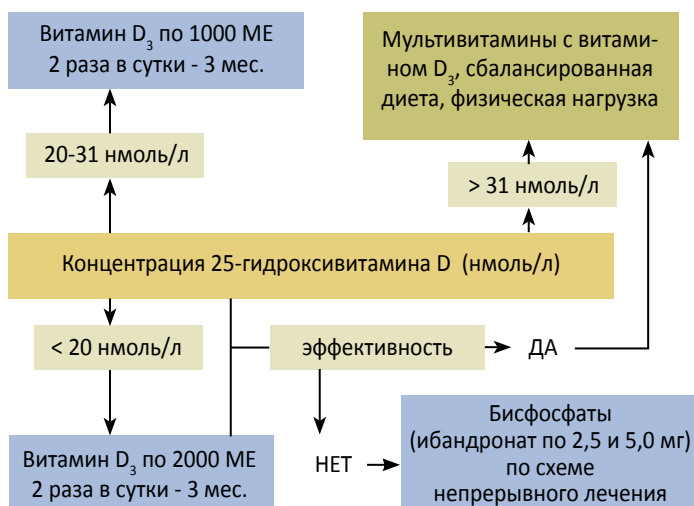
Статистический анализ проведён методами вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета Statistica 10.0 (Statsoft Inc., USA). Для количественных показателей вычисляли среднее значение (M) и его стандартную ошибку ($\pm m$), для качественных величин вычислялись относительные доли (P, %). Дисперсионный анализ для средних величин проводился методом U-критерия Манна-Уитни. Нулевая гипотеза опровергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

СМА II типа диагностирована у 54 (56,8%) детей, СМА III типа – у 41 (43,2%) пациента. Возрастной состав больных детей со СМА распределился следующим образом: от 1 года до 3 лет – 68 детей (71,6%), старше 3 лет – 27 пациентов (28,4%).

При выявлении по данным базисной ЭНМГ снижения амплитуды М-ответа на 70% и более, снижения длительности М-ответа, наличия положительных острых волн по данным игольчатой ЭМГ описывалась невропатия (аксональный вариант). При увеличении средней амплитуды ПДЕ на 50% и более и/или

Рис. Схема этапного медикаментозного лечения остеопороза/остеопении у детей со СМА [14]



нарастании средней длительности на 50% и более; интенсификации фазности на 25% при относительной сохранности формы турнов, наличии спонтанной активности в виде потенциалов фасцикуляции, потенциалов фибрилляции – констатировалась нейронопатия. Наличие отрицательной девиации параметров потенциалов поверхностной ЭМГ после выполнения нагрузочной пробы в виде снижения максимальной амплитуды и показателей интенсификации средней частоты на 50% и более трактовалось как сопутствующий патологический миопатический компонент. Результаты базисной ЭНМГ у детей со СМА II и III типов представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, статистически значимых отличий параметров базисной ЭНМГ у пациентов со СМА II и III типов выявлено не было ($p > 0,05$).

Для определения сопутствующего поражения моторной интеграции пациентам основной группы и группы сравнения в рамках базисной ЭНМГ проводилась стимуляционная ЭНМГ и поверхностная ЭМГ (с нагрузочными пробами). Количество пациентов с выявленными сопутствующими невральными или миопатическими изменениями представлено в табл. 2.

Таким образом, сопутствующее невральное поражение моторной интеграции было представлено у 8 (14,8%) пациентов со СМА II типа, у 5 (12,2%) – со СМА III типа. Сопутствующий патологический миопатический компонент выявлен у 5 (9,3%) пациен-

тов со СМА II типа и у 2 (4,9 %) детей со СМА III типа.

Промежуточная оценка эффективности терапии проводилась через 2 года (табл. 3), а заключительная оценка – на основании 4 летнего катамнеза наблюдения методом статистической обработки балльной оценки физических возможностей пациента (табл. 4). Дети от 1 года до 3 лет оценивались по модифицированному варианту международной шкалы Хаммерсмит, пациенты старше 3 лет – по верифицированной шкале RHS.

Из данных табл. 3 и 4 следует, что по промежуточным и заключительным результатам тяжесть клинического состояния достоверно выше у пациентов со СМА II и III типов группы сравнения – $15,5 \pm 2,1$ и $8,9 \pm 1,1$ (промежуточные результаты пациентов со СМА II типа основной группы и группы сравнения соответственно); $50,7 \pm 2,6$ и $40,0 \pm 1,7$ (промежуточные результаты пациентов со СМА III типа основной группы и группы сравнения соответственно); $18,3 \pm 1,5$ и $10,8 \pm 1,4$ (заключительные результаты пациентов со СМА II типа основной группы и группы сравнения соответственно); $42,3 \pm 1,8$ и $28,7 \pm 2,2$ (заключительные результаты пациентов со СМА III типа основной группы и группы сравнения соответственно).

Спинальная мышечная атрофия, прежде всего, заболевание, ассоциированное с поражением альфа-мотонейронов спинного мозга [1]. В то же время, результаты ряда исследователей [2, 4, 12] свидетельствуют о возможной экспрессии SMN бел-

Таблица 1 Результаты базисной ЭНМГ у детей со СМА II и III типов ($n=95$)

Показатели	СМА II типа (n=54)	СМА III типа (n=41)	p
Длительность ПДЕ (повышение, %)	$48,2 \pm 3,7$	$52,4 \pm 4,7$	$>0,05$
Амплитуда ПДЕ, мВ	$1,8 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,3$	$>0,05$
Потенциалы фасцикуляции, у.е.	$1,8 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,4$	$>0,05$
Потенциалы фибрилляции, у.е.	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,3$	$>0,05$
Положительные острые волны, у.е.	$0,8 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,3$	$>0,05$

Примечание: p – статистически значимые различия между показателями в группах (по критерию Манна-Уитни)

Таблица 2 Количество пациентов с выявленными сопутствующими невральными или миопатическими изменениями (по данным ЭНМГ)

Тип сопутствующего поражения моторной интеграции	СМА II типа (n=54)		СМА III типа (n=41)	
	Основная группа (n=40)	Группа сравнения (n=14)	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=16)
Невральн	6 (15%)	2 (14,2%)	3 (12%)	2 (12,5%)
	Всего: 8 (14,8%)		Всего: 5 (12,2%)	
Миопатический	4 (10%)	1 (7,1%)	1 (4%)	1 (6,3%)
	Всего: 5 (9,3%)		Всего: 2 (4,9%)	

Таблица 3 Промежуточные результаты терапии у детей со СМА II и III типов ($n=95$)

Характеристика уровня функциональных возможностей	Основная группа (n=65)		Группа сравнения (n=30)	
	II (n=40)	III (n=25)	II (n=14)	III (n=16)
Балльная оценка по модифицированному варианту международной шкалы Хаммерсмит	$15,5 \pm 2,1$	-	$8,9 \pm 1,1^*$	-
Балльная оценка по верифицированной шкале RHS	-	$50,7 \pm 2,6$	-	$40,0 \pm 1,7^*$

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимые различия между соответствующими показателями в группах (по критерию Манна-Уитни)

Таблица 4 Заключительные результаты терапии у детей со СМА II и III типов (n=95)

Характеристика уровня функциональных возможностей	Основная группа (n=65)		Группа сравнения (n=30)	
	II (n=40) p ₀	III (n=25) p ₂	II (n=14) p ₁	III (n=16) p ₃
Балльная оценка по верифицированной шкале RHS	18,3±1,5	42,3±1,8	10,8±1,4*	28,7±2,2*

Примечание: * p<0,05 – статистически значимые различия между соответствующими показателями в группах (по критерию Манна-Уитни)

ка и в других структурных организациях с проявлением патологического эффекта в мотосенсорных волокнах периферических нервов, миогенном звене моторной интеграции. Изучая предыдущие рекомендации, посвященные стандартам лечения СМА у детей, прослеживаются определённые противоречия между публикациями, освещающими междисциплинарные подходы к курации пациентов со СМА и выводами международных дельфийских консилиумов [3, 19, 20, 23]. Сопутствующее поражение нейро-мышечного аппарата, с одной стороны, имеет весомое значение в процессе формирования терапевтической стратегии [7, 9, 11], но, с другой стороны, наличие подобных нарушений у небольшого числа пациентов со СМА интерпретируется в контексте незначимых признаков заболевания, не требующих заострения внимания со стороны врача [6, 8, 16, 17]. Вместе с тем, несмотря на малочисленность публикаций и отсутствие консенсуса со стороны экспертов в данном направлении, 25-летний опыт курации пациентов со СМА в условиях специализированного центра (РКЦН) позволил нам определить и сформировать базисную

основу оперативного контроля течения СМА; внедрить систему клинического мониторинга с отслеживанием траектории прогрессирования; разработать методику электромиографической идентификации поражения моторной интеграции в контексте усмотрения ранних проявлений сопутствующих симптомов заболевания с последующим выходом на дифференцированное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный подход к оценке лечения СМА, как с клинических позиций, так и с применением дополнительных методов исследования, включая электромиографию, визуализирующий и лабораторный методы, на различных этапах заболевания эффективно способствует дифференцированному фазисному подбору терапии, направленной на замедление патологического процесса, профилактику осложнений и улучшение качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Побединская АИ, Буянова ГВ, Масленникова НВ, Смирнов ДС. Спинальные мышечные атрофии детского возраста. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2015;2:79-82.
2. Забненкова ВВ, Дадали ЕЛ, Поляков АВ. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I-IV: особенности молекулярно-генетической диагностики. *Нервно-мышечные болезни*. 2013;3:27-31.
3. Kruitwagen-Van Reenen ET, van der Pol L, Schröder C, Wadman RI, van den Berg LH, Visser-Meily JMA, Post MWM. Social participation of adult patients with spinal muscular atrophy: Frequency, restrictions, satisfaction, and correlates. *Muscle Nerve*. 2018;58(6):805-11.
4. Van Groenestijn AC, Kruitwagen-van Reenen ET, Visser-Meily JM, van den Berg LH, Schröder CD. 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.
5. Шаймурзин МР. Спинальные мышечные атрофии у детей: эпидемиология, фенотипические особенности и современные возможности ранней клинико-инструментальной диагностики. *Международный неврологический журнал*. 2019;4:98-105.
6. Ross LF, Kwon JM. Spinal muscular atrophy: past, present, and future. *Neoreviews*. 2019;20(8):e437-e451.
7. Соколова МГ, Александров НЮ, Лобзин СВ. Спинальная мышечная атрофия у детей: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. *Вестник СЗГМУ*. 2013;5(4):108-14.
8. Droege M, Sproule D, Arjunji R, Gauthier-Loiselle M, Cloutier M, Dabbous O. Economic burden of spinal muscular atrophy in the United States: a contemporary assessment. *J Med Econ*. 2019;4:1-10.
9. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):831-46.
10. Долгова ИН, Карпов СМ, Минаева ОА. Наследственные факторы мышечной гипотонии у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;4:609-11.

REFERENCES

1. Pobedinskaya AI, Buyanova GV, Maslennikova NV, Smirnov DS. Spinal'nye myshechnye atrofii detskogo vozrasta [Spinal muscular atrophy of childhood]. *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala*. 2015;2:79-82.
2. Zabnenkova VV, Dadali EL, Polyakov AV. Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya tipov I-IV: osobennosti molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki [Proximal spinal muscular atrophy of types I-IV: features of molecular genetic diagnosis.]. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2013;3:27-31.
3. Kruitwagen-Van Reenen ET, van der Pol L, Schröder C, Wadman RI, van den Berg LH, Visser-Meily JMA, Post MWM. Social participation of adult patients with spinal muscular atrophy: Frequency, restrictions, satisfaction, and correlates. *Muscle Nerve*. 2018;58(6):805-11.
4. Van Groenestijn AC, Kruitwagen-van Reenen ET, Visser-Meily JM, van den Berg LH, Schröder CD. 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.
5. Shaymurzin MR. Spinal'nye myshechnye atrofii u detey: epidemiologiya, fenotipicheskie osobennosti i sovremennye vozmozhnosti ranney kliniko-instrumental'noy diagnostiki [Spinal muscular atrophy in children: epidemiology, phenotypic features and modern capabilities of early clinical and instrumental diagnostics.]. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal*. 2019;4:98-105.
6. Ross LF, Kwon JM. Spinal muscular atrophy: past, present, and future. *Neoreviews*. 2019;20(8):e437-e451.
7. Sokolova MG, Aleksandrov NYU, Lobzin SV. Spinal'naya myshechnaya atrofiya u detey: etiologiya, patogenez, diagnostika i printsipy lecheniya [Spinal muscular atrophy in children: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment principles]. *Vestnik SZGMU*. 2013;5(4):108-14.
8. Droege M, Sproule D, Arjunji R, Gauthier-Loiselle M, Cloutier M, Dabbous O. Economic burden of spinal muscular atrophy in the United States: a contemporary assessment. *J Med Econ*. 2019;4:1-10.
9. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):831-46.
10. Dolgova IN, Karpov SM, Minaeva OA. Nasledstvennyye faktory myshechnoy gipotonii u detey [Hereditary factors of muscle hypotension in children.]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018;4:609-11.

11. Srivastava G, Srivastava P. Spinal muscular dystrophy – a revisit of the diagnosis and treatment modalities. *Int J Neurosci.* 2019;4:1-16.
12. Dubowitz V. Spinal muscular atrophy revisited. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(6):413-4.
13. Vaidya S, Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual Life Res.* 2018;27(12):3087-94.
14. Шаймурзин МР, Яхьяева ЗИ. Диагностические возможности ранней идентификации спинальных амиотрофий и перспективы выявления маркеров прогрессии заболевания у детей. *Вестник медицинского института.* 2018;1:40-50.
15. Van Es MA, Kruitwagen-van Reenen ET, Schröder CD, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis, a heterogeneous disorder. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2016;160:A9658.
16. Saffari A, Weiler M, Hoffmann GF, Ziegler A. Gene therapies for neuromuscular diseases. *Nervenarzt.* 2019;90(8):809-16.
17. Pulst SM. Antisense therapies for neurological diseases. *Nervenarzt.* 2019;90(8):781-6.
18. High KA, Roncarolo MG. Gene therapy. *N Engl J Med.* 2019;381(5):455-64.
19. Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmüller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(3):347-56.
20. Vaidya S, Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual Life Res.* 2018;27(12):3087-94.
21. Kruitwagen-Van Reenen ET, Wadman RI, Visser-Meily JM, van den Berg LH, Schröder C, van der Pol WL. Correlates of health related quality of life in adult patients with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2016;54(5):850-5.
22. Kim HY, Kim H, Baik W. Biological markers of mesenchymal stromal cells as predictors of response to autologous stem cell transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an investigator-initiated trial and in vivo study. *Stem Cells.* 2014;32(10):24-31.
23. Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(8):1555-61.
24. Орешков АБ, Абдулрахим М. Ортоотерапия и клиническое ортезирование пациентов со спинальными мышечными атрофиями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;4:223-4.
11. Srivastava G, Srivastava P. Spinal muscular dystrophy – a revisit of the diagnosis and treatment modalities. *Int J Neurosci.* 2019;4:1-16.
12. Dubowitz V. Spinal muscular atrophy revisited. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(6):413-4.
13. Vaidya S, Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual Life Res.* 2018;27(12):3087-94.
14. Shaymurzin MR, Yakhyaeva ZI. Diagnosticheskie vozmozhnosti ranney identifikatsii spinal'nykh amiotrofii i perspektivy vyavleniya markyurov progrediensii zabolevaniya u detey [Diagnostic possibilities of early identification of spinal amyotrophy and prospects for identifying markers of disease progression in children]. *Vestnik meditsinskogo instituta.* 2018;1:40-50.
15. Van Es MA, Kruitwagen-van Reenen ET, Schröder CD, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis, a heterogeneous disorder. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2016;160:A9658.
16. Saffari A, Weiler M, Hoffmann GF, Ziegler A. Gene therapies for neuromuscular diseases. *Nervenarzt.* 2019;90(8):809-16.
17. Pulst SM. Antisense therapies for neurological diseases. *Nervenarzt.* 2019;90(8):781-6.
18. High KA, Roncarolo MG. Gene therapy. *N Engl J Med.* 2019;381(5):455-64.
19. Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmüller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(3):347-56.
20. Vaidya S, Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Qual Life Res.* 2018;27(12):3087-94.
21. Kruitwagen-Van Reenen ET, Wadman RI, Visser-Meily JM, van den Berg LH, Schröder C, van der Pol WL. Correlates of health related quality of life in adult patients with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2016;54(5):850-5.
22. Kim HY, Kim H, Baik W. Biological markers of mesenchymal stromal cells as predictors of response to autologous stem cell transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an investigator-initiated trial and in vivo study. *Stem Cells.* 2014;32(10):24-31.
23. Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(8):1555-61.
24. Oreshkov AB, Abdurakhim M. Ortoterapiya i klinicheskoe ortezirovanie pacientov so spinal'nymi myshechnymi atrofiyami [Orthotherapy and clinical orthosis of patients with spinal muscular atrophy]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2015;4:223-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шаймурзин Марк Рафисович, кандидат медицинских наук, заведующий поликлинико-диагностическим отделением, Республиканский клинический центр нейрореабилитации
ORCID ID: 0000-0003-3770-6851
Author ID: 1040319

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов
Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования автор не получил.

Конфликт интересов: отсутствует.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шаймурзин Марк Рафисович
кандидат медицинских наук, заведующий поликлинико-диагностическим отделением, Республиканский клинический центр нейрореабилитации

83062, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 80а
Тел.: +380 (713) 360673
E-mail: mark04031980@mail.ru

AUTHOR INFORMATION

Shaymurzin Mark Rafisovich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Diagnostic Department, Republican Clinical Center for Neurorehabilitation
ORCID ID: 0000-0003-3770-6851
Author ID: 1040319

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs
The author did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Shaymurzin Mark Rafisovich
Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Diagnostic Department, Republican Clinical Center for Neurorehabilitation

83062, Donetsk People's Republic, Donetsk, Il'ich Ave, 80a
Tel.: +380 (713) 360673
E-mail: mark04031980@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШМР
Сбор материала: ШМР
Статистическая обработка данных: ШМР
Анализ полученных данных: ШМР
Подготовка текста: ШМР
Редактирование: ШМР
Общая ответственность: ШМР

Поступила 22.06.2019
Принята в печать 26.09.2019

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShMR
Data collection: ShMR
Statistical analysis: ShMR
Analysis and interpretation: ShMR
Writing the article: ShMR
Critical revision of the article: ShMR
Overall responsibility: ShMR

Submitted 22.06.2019
Accepted 26.09.2019