

Опыт применения препарата Нусинерсен у детей с проксимальной мышечной атрофией 5q в Московской области

М.В. Пантелеева

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Маргарита Владимировна Пантелеева m-102030@yandex.ru

Введение. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (5qCMA) – тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации α -мотонейронов передних рогов спинного мозга, что обусловлено мутациями в гене *SMN1*, кодирующем белок выживаемости мотонейронов (SMN), с ожидаемой продолжительностью жизни от нескольких недель до нескольких десятков лет, с выраженными ограничениями двигательной активности. Разработка и применение препаратов патогенетической терапии позволили улучшить качество жизни и продлить срок ожидаемой продолжительности жизни у пациентов со CMA. Одним из первых препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации, является Нусинерсен, представляющий собой препарат антисмысловых олигонуклеотидов, которые увеличивают синтез полноценного белка SMN.

Цель представленной работы – подтвердить эффективность и безопасность применения препарата Нусинерсен у детей со CMA I–III типа в Московской области.

Материалы и методы. 22 пациента детского возраста с диагнозом CMA I–III типа получают лечение препаратом Нусинерсен с 2020 г. по настоящее время. Результаты патогенетической терапии препаратом Нусинерсен оценивались с помощью шкалы CHOP INTEND у детей со CMA I типа и расширенной шкалы оценки моторных функций HFMSE у детей со CMA II–III типа.

Результаты. Все пациенты завершили этап нагрузочных доз: 1 пациент получает лечение более 5 лет (проведено 18 введений препарата), 3 года (12 введений) лечатся 3 ребенка, 2 года (9 введений) – 10, более 1 года (6 введений) – 4 пациента, до 1 года (5 введений) – 4 ребенка. У пациентов со CMA I типа отмечено увеличение оценки в баллах через год применения препарата. У пациентов со CMA I–III типа также отмечено прогрессивное увеличение баллов по шкале оценки моторных функций HFMSE после введения нагрузочных доз, с дальнейшей положительной динамикой после 2 и 3 лет патогенетической терапии. При оценке безопасности препарата нежелательных явлений не отмечено.

В статье также приводятся клинические примеры, подтверждающие необходимость начала патогенетической терапии в более ранние сроки от подтверждения диагноза.

Выводы. Подтверждена эффективность и безопасность применения препарата Нусинерсен в условиях реальной клинической практики у детей с различными типами CMA.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, дети, Нусинерсен

Для цитирования: Пантелеева М.В. Опыт применения препарата Нусинерсен у детей с проксимальной мышечной атрофией 5q в Московской области. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):37–42. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-37-42

Experience of Nusinersen in children with proximal spinal muscular atrophy 5q in Moscow region

M.V. Panteleeva

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Schepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Margarita Vladimirovna Panteleeva m-102030@yandex.ru

Background. Proximal spinal muscular atrophy 5q (5q-SMA) is a severe autosomal recessive neuromuscular disorder characterized by progressive flaccid paralysis and muscular atrophy caused by degeneration of α -motor neurons

in the anterior horns of the spinal cord resulted from mutations in the *SMN1* gene encoding the survival motor neuron (SMN) protein. These patients have pronounced limitations of motor activity and their life expectancy is between several weeks and several decades. The development and implementation of causal therapy improved the quality of life and increased life expectancy of SMA patients. Nusinersen is one of the first drugs approved for SMA in the Russian Federation. It is an antisense oligonucleotide drug that increases the production of full-length SMN protein.

Aim. To confirm the efficacy and safety of Nusinersen in children with type I–III SMA from Moscow region.

Materials and methods. A total of 22 patients with type I–III SMA have been receiving Nusinersen since 2020. Treatment outcomes were evaluated using the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) in children with type I SMA and Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) in children with type II–III SMA.

Results. All patients completed the stage of loading doses, including 1 patient treated for 5 years (18 injections), 3 patients treated for 3 years (12 injections), 10 patients treated for 2 years (9 injections), 4 patients treated for more than 1 year (6 injections), and 4 patients treated for less than 1 year (5 injections). Patients with type I SMA demonstrated increased scores after one year of therapy. Patients with type I–III SMA also had some improvement and higher HFMSSE after loading doses followed by positive dynamics after 2 and 3 years of therapy.

This article also contains cases that confirm the need of early treatment initiation immediately after the diagnosis.

Conclusions. We corroborated the efficacy and safety of Nusinersen in routine clinical practice for children with different types of SMA.

Keywords: spinal muscular atrophy, children, Nusinersen

For citation: Panteleeva M.V. Experience of Nusinersen in children with proximal spinal muscular atrophy 5q in Moscow region. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2022;17(3):37–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-37-42

Введение

Спинальные мышечные атрофии (СМА) относятся к группе нервно-мышечных болезней, характеризующихся прогрессирующей слабостью и атрофией мышц вследствие дегенерации клеток передних рогов спинного мозга и моторных ядер в нижней части ствола мозга [3, 11]. В настоящее время известно несколько десятков форм СМА с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и сцепленным с X-хромосомой типами наследования и различной топографией мышечного поражения (проксимальные, дистальные и бульбоспинальные) [8, 16]. Самым распространенным вариантом является аутосомно-рецессивная проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (5qСМА) — тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации α -мотонейронов передних рогов спинного мозга [7]. Развитие 5qСМА обусловлено мутациями в гене *SMN1*, кодирующем белок выживаемости мотонейронов SMN (survival motor neuron) [2, 4, 5]. К возникновению проксимальной СМА приводят мутации в теломерной копии гена *SMN1*. Основным типом мутаций в этом гене являются гомозиготные делеции экзонов 7 или 7–8, которые выявляются у 95 % пациентов. Ген *SMN1* картирован на хромосоме 5 и имеет центромерную копию — *SMN2*. Однако ген *SMN2* является функционально неполноценным [3], так как продуцирует полноразмерный функциональный белок в относительно малых количествах (примерно 10 %) [1, 2]. Мутации гена *SMN2* не могут быть причиной

СМА, однако число его копий на сегодня является основным модификатором заболевания. Примерно у 80 % людей в популяции наблюдаются 1–2 копии. У пациентов со СМА разнообразие числа копий гена *SMN2* гораздо больше — от 1 до 6 копий. То небольшое количество функционального белка, которое продуцирует центромерная копия гена *SMN2*, способно смягчать тяжесть течения заболевания у пациентов, имеющих увеличенное число копий гена. Распространенность проксимальной СМА составляет 1 на 6 000–10 000 новорожденных [6, 9–11, 13, 15].

По клинической классификации, основанной на возрасте дебюта, тяжести течения заболевания и продолжительности жизни больных, в настоящее время принято выделять 5 форм СМА. СМА 0 типа возникает внутриутробно, и ожидаемая продолжительность жизни таких больных составляет до нескольких недель. При СМА I типа дебют клинических проявлений отмечается в возрасте от 3 до 6 мес, с ожидаемой продолжительностью жизни пациентов до 2 лет. При СМА II типа возраст дебюта составляет 6–18 мес, и 70 % больных доживают до 25 лет. При СМА III типа первые симптомы отмечаются в возрасте старше 18 мес, и ожидаемая продолжительность жизни больных составляет 10–40 лет после манифестации. СМА IV типа манифестирует во взрослом возрасте и не имеет ограничений по ожидаемой продолжительности жизни больных [14].

Применение патогенетической терапии позволило улучшить качество жизни и продлить срок ожидаемой продолжительности жизни у пациентов со СМА.

Нусинерсен, препарат антисмысловых олигонуклеотидов, которые увеличивают синтез полноценного белка SMN, был одобрен в России для лечения пациентов со СМА 16 августа 2019 г. Нусинерсен продемонстрировал убедительную эффективность в двойном слепом клиническом исследовании у пациентов со СМА I типа с манифестацией в возрасте до 6 мес в исследовании ENDEAR и у пациентов с манифестацией СМА в возрасте >6 мес в исследовании CHERISH, а также эффективность и благоприятный профиль безопасности в долгосрочном расширенном исследовании SHINE у пациентов со СМА разных типов. Эффективность препарата Нусинерсен была оценена у пациентов со СМА I типа в России в условиях реальной клинической практики в рамках Программы расширенного доступа.

В нашей работе представлены результаты собственных наблюдений применения препарата Нусинерсен для лечения детей со СМА I–III типа в Московской области.

Цель работы – подтвердить эффективность и безопасность применения препарата Нусинерсен у детей со СМА I–III типа.

Материалы и методы

С 2020 г. по настоящее время 22 пациента детского возраста с диагнозом СМА I–III типа получают лечение препаратом Нусинерсен на базе педиатрического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» за счет средств Московской области, и с 2021 г. – с помощью благотворительного фонда «Круг добра». 4 пациента со СМА I типа начали лечение в рамках Программы расширенного доступа на базе центров федерального уровня.

Возраст пациентов на момент начала введения препарата составлял от 1 года 4 мес до 15 лет 6 мес, из них 12 мальчиков и 10 девочек. Диагноз СМА у всех детей имеет молекулярно-генетическое подтверждение.

Результаты патогенетической терапии препаратом Нусинерсен оценивались с помощью теста детской

больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорожденных (CHOP INTEND) у детей со СМА I типа и расширенной шкалы оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE) у детей со СМА II–III типа. Оценка проводилась до начала введения препарата и через 1, 2 и 3 года применения препарата.

Результаты и обсуждение

Диагноз СМА и тип заболевания были установлены на основании возраста первых симптомов, что соответствует клинической классификации и подтверждено молекулярно-генетическим методом: определена гомозиготная делеция 7-го либо 7–8-го экзонов гена *SMN1*. 6 пациентам установлен диагноз СМА I типа, 8 – СМА II типа, 8 – СМА III типа. У 11 пациентов определено количество копий гена *SMN2*: 2 копии выявлены у 4 пациентов, 3 – у 5, 4 – у 2. Возраст появления первых симптомов и возраст начала патогенетической терапии представлены в таблице.

Как видно из представленной таблицы, наименьший период от первых симптомов до начала патогенетической терапии выявлен у пациентов со СМА I типа, наибольший период – у детей со СМА III типа.

Согласно условному разделению пациентов со СМА по уровню двигательной активности, на момент начала терапии 3 пациента относились к категории «не сидячие», 12 пациентов – к категории «сидячие», 7 пациентов – к категории «ходячие».

Пять пациентов со СМА I типа имели респираторную поддержку: 1 из них находился на постоянной неинвазивной вентиляции легких, 4 пациента нуждались в респираторной поддержке во время дневного и ночного сна разной степени продолжительности. Два пациента являлись носителями гастростомы.

В настоящее время все 22 пациента завершили этап нагрузочных доз: 1 пациент получает лечение более 5 лет (выполнено 18 введений препарата), 3 года (12 введений) лечатся 3 ребенка, 2 года (9 введений) – 10 пациентов, более 1 года (6 введений) – 4 ребенка, до 1 года (5 введений) – 4 пациента.

Сопоставление возраста дебюта заболевания и начала патогенетической терапии
Age at onset and at treatment initiation

Тип спинальной мышечной атрофии Spinal muscular atrophy type	Возраст появления первых симптомов, мес Age at symptom onset, months		Возраст на момент начала терапии, мес Age at treatment initiation, months	
	Медиана Median	Диапазон Range	Медиана Median	Диапазон Range
I	4,0	3–5	25,0	12–48
II	10,3	6–15	73,7	24–156
III	35,9	12–120	115,0	48–195

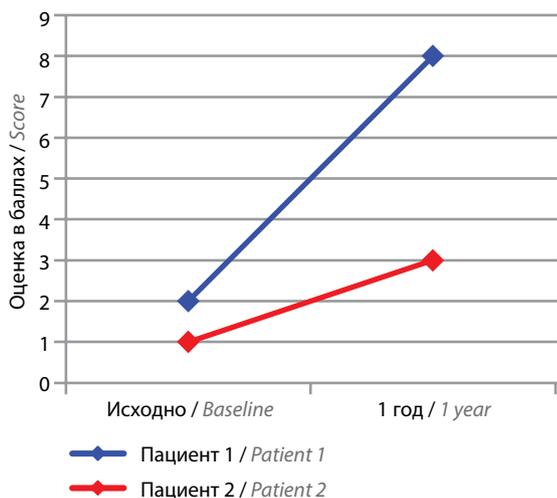


Рис. 1. Динамика оценки по шкале CHOP INTEND у детей со СМА I типа
Fig. 1. CHOP INTEND response in children with type I SMA

Оценка по шкале CHOP INTEND проводилась только у 2 пациентов со СМА I типа (рис. 1), поскольку 4 пациента до начала терапии в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» начали получать терапию в рамках Программы расширенного доступа и перешли в категорию «сидячие» с приобретением новых моторных навыков, и оценивались уже по шкале HFMSE.

Как видно из рис. 1, отмечается увеличение оценки в баллах по шкале CHOP INTEND. У пациента 1 – увеличение с 1 балла до 3, что в клинической картине соответствовало изначально единичным движениям в пальце кисти до появления единичных движений в кистях рук. Со слов матери, увеличилось время без респираторной поддержки: от постоянной в течение суток неинвазивной вентиляции легких до 7,0–7,5 ч/сут во время бодрствования без респираторной поддержки. У пациента 2 отмечено увеличение с 2 до 8 баллов за 1 год наблюдения, что клинически выражалось в возможности поворотов головы в стороны и кратковременном удержании ее в срединном положении. Однако в связи с частыми пневмониями время респираторной поддержки увеличилось, была установлена трахеостома.

Ниже приведена динамика оценки по шкале оценки моторных функций HFMSE отдельно у пациентов, относящихся к категориям «сидячие» и «ходячие», в связи с выраженным разбросом значений в данных категориях.

В группу пациентов, способных сидеть, отнесены и 3 пациента со СМА I типа, которые начали получать терапию по Программе расширенного доступа. У этих пациентов были отмечены положительная динамика и приобретение новых моторных навыков, в том числе

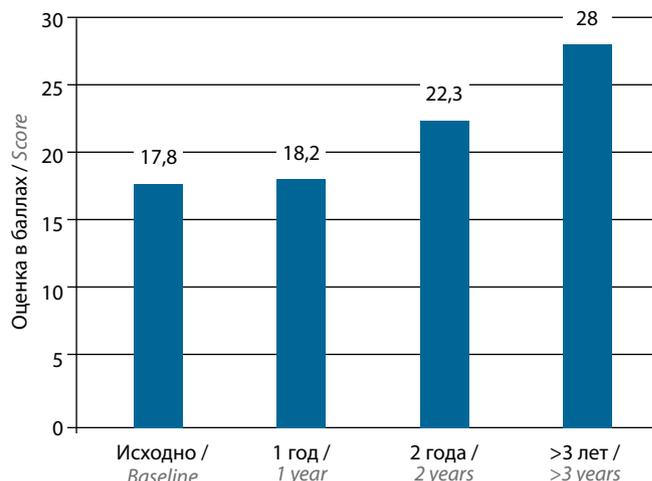


Рис. 2. Динамика оценки моторных функций по шкале HFMSE у пациентов со СМА I–III типа в категории «сидячие»
Fig. 2. HFMSE response in children with type I–III SMA (seated)

и способности сидеть. Таким образом, в данную группу вошли пациенты со СМА I и II типа и 1 пациент со СМА III типа, который утратил способность к ходьбе в связи с длительным периодом между дебютом заболевания и началом терапии.

В данной группе пациентов исходная оценка по шкале HFMSE составила $17,8 \pm 11,7$ балла, через год применения препарата – $18,2 \pm 10,8$ балла, через 2 года – $23,3 \pm 9,0$ балла, спустя более 3 лет – $28,0 \pm 5,6$ балла (рис. 2).

Два пациента из данной группы на фоне реабилитационных занятий постепенно приобретают навык стоять у опоры без ортезов.

У 1 пациента из данной группы после введения нагрузочных доз отмечалось резкое уменьшение оценки по шкале HFMSE с 13/40 до 9/40 баллов, что было связано с перенесенной вирусной инфекцией, протекавшей длительное время с повышенной температурой; восстановление оценки до исходных 13/40 баллов достигнуто к 2-му году применения препарата.

У 3 пациентов, способных сидеть, несмотря на увеличение оценки по шкале HFMSE, отмечены быстрое и выраженное прогрессирование сколиоза и формирование деформации грудной клетки.

Из пациентов, имеющих навык ходьбы (пациенты со СМА III типа), только у 1 ребенка оценка по шкале 1-й части шкалы HFMSE исходно составила 35/40 баллов и увеличилась до 40/40 после 2 лет приема препарата. Все остальные 4 пациента имели исходную оценку 40/40 баллов.

Оценка функций моторных навыков у данной группы детей проводилась уже по расширенной шкале HFMSE. До начала лечения оценка в среднем составляла $55,3 \pm 11,7$ балла, через год применения препарата – $59,0 \pm 8,7$ балла, через 2 года – $61,0 \pm 5,2$ балла.

Таким образом, мы видим увеличение балльной оценки по шкалам у пациентов со всеми типами СМА. Помимо этого, все родители детей отмечают положительную динамику в виде увеличения выносливости, что проявляется в более эффективном и длительном проведении реабилитационных мероприятий. У детей со СМА I типа родители отмечают уменьшение слюнотечения, появление навыка откашливания слюны.

С учетом интратекального пути введения препарата всем пациентам проводилась люмбальная пункция по стандартной методике.

При проведении процедуры изначально использовалась внутривенная анестезия, что, прежде всего, было связано с опасениями родителей по поводу болезненности процедуры. В дальнейшем практически все родители отказались от применения внутривенной анестезии, и в настоящее время под общим обезболиванием процедура проводится только 3 пациентам, что связано, прежде всего, с повышенной эмоциональной лабильностью и тревожностью этих детей, что мешает зафиксировать определенное положение, необходимое для проведения манипуляции и дальнейшего введения лекарственного препарата.

Осложнений во время проведения люмбальной пункции и введения препарата не отмечено. У 4 пациентов имеются технические трудности, связанные с выраженной деформацией позвоночника и наличием у 1 из них металлоконструкций.

Постпункционный синдром в виде головной боли, рвоты отмечался у 17 (77,3 %) пациентов в период набора нагрузочных доз. В настоящее время только 1 пациент отмечает наличие головной боли и рвоты на следующий день после проведения люмбальной пункции.

В качестве примера эффективности терапии препаратом Нусинерсен, начатой на ранних сроках после подтверждения диагноза и регулярных курсов реабилитационных мероприятий, хотелось бы привести клинический случай.

Клинический случай 1

Пациент 4 лет со СМА I типа. Из анамнеза известно, что с рождения родители обращали внимание на общую мышечную гипотонию и неактивное сосание. В 1 год 3 мес проведен молекулярно-генетический анализ и выявлена делеция экзона 7 гена SMN1 в гомозиготном состоянии. Подтвержден диагноз СМА I типа. Выявлено 3 копии гена SMN2. В 1 год 8 мес начата терапия препаратом Нусинерсен по Программе расширенного доступа. На момент начала терапии, согласно предоставленной медицинской документации, ребенок не удерживал голову в вертикальном положении и в положении на животе, самостоятельно не сидел. По программе ребенок получил 5 введений и для продолжения терапии поступил

в педиатрическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

На момент поступления ребенок уже мог сидеть, удерживал голову в вертикальном положении. Оценка по шкале HFMSE после 7-го введения составила 30/40 баллов. Помимо этого ортопедом отмечено уменьшение деформации грудной клетки, вальгусного отклонения голени, нестабильности в тазобедренных суставах. После 10-го введения оценка составила уже 34/40 баллов. Ребенок самостоятельно переворачивается, садится, ползает, может стоять у опоры, делает попытки самостоятельной ходьбы. Продолжаются прием препарата Нусинерсен и проведение регулярных курсов реабилитационных мероприятий наряду с ежедневными занятиями дома с родителями, что способствует приобретению пациентом новых моторных навыков.

Второй клинический пример наглядно подтверждает необходимость начала патогенетической терапии в как можно более ранние сроки от момента появления первых симптомов и подтверждения диагноза СМА, что увеличивает эффективность проводимой терапии.

Клинический случай 2

Пациент 17 лет со СМА III типа. В возрасте 1,5 года (2005 г.) мать отметила нарушение походки – «пошатывание». В 3 года (2007 г.) проведена световая микроскопия биоптата скелетной мышцы, где выявлена резко выраженная картина нейрогенной мышечной атрофии (по типу СМА). В 3 года 5 мес проведен молекулярно-генетический анализ и выявлена делеция 7–8-го экзона гена SMN1 в гомозиготном состоянии. Количество копий гена SMN2 не определяли.

Периодически проходил курсы реабилитационной терапии. Патогенетическая терапия препаратом Нусинерсен начата в мае 2020 г. в возрасте 15 лет 6 мес.

Со слов матери, быстрый регресс моторных функций начался за 6 мес до начала введения препарата. До этого времени ребенок посещал общеобразовательную школу, куда ходил самостоятельно. Трудности возникали при длительной ходьбе и ношении тяжелого портфеля. За 6 мес ребенок практически утратил навык ходьбы. Мог стоять у опоры и передвигаться с помощью рук, переставляя ноги. До введения препарата оценка по шкале HFMSE составляла 34/40 баллов, через год снизилась до 26/40 баллов, через 2 года – до 20/40 баллов. Прогрессивное снижение балльной оценки связано и с нежеланием пациента на фоне пониженного настроения проходить реабилитационные курсы. Степень сколиоза за год от начала терапии увеличилась с I до III с деформацией грудной клетки.

Данный клинический пример еще раз подтверждает необходимость начинать патогенетическую терапию в как можно более ранние сроки. К сожалению, данный пациент начал получать терапию только спустя 12 лет и 1 мес

после подтверждения диагноза в связи с отсутствием на тот момент препаратов патогенетической терапии.

Выводы

Динамическое наблюдение за пациентами со СМА I–III типа, получающими лечение препаратом Нусинерсен, позволило определить положительную динамику в приобретении новых моторных навыков, что подтверждено объективной оценкой по оценочным шкалам моторных функций.

Применение препарата Нусинерсен не вызывало нежелательных реакций, а все зафиксированные побочные эффекты были связаны с проведением люмбальной пункции.

Все выявленные изменения в состоянии пациентов со СМА соответствуют представленным данным международных клинических исследований препарата и опыта применения препарата Нусинерсен в России по Программе расширенного доступа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Артемьева С.Б., Кузенкова Л.М., Ильина Е.С. и др. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России. *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(3):35–41. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41
Artemyeva S.B., Kuzenkova L.M., Ilyina E.S. et al. Efficacy and safety of Nusinersen within the program of better access to treatment in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(3):35–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41
2. Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2014;51:157–67. DOI: 10.1002/mus.24497
3. Aravelli I., Nizzardo M., Comi G.P. et al. Spinal muscular atrophy – recent therapeutic advances for an old challenge. *Nat Rev Neurol* 2015;11(6):351–9. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.77
4. Brzustowicz L.M., Lehner T., Castilla et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2–q13.3. *Nature* 1990;344:540, 541.
5. Burglen L., Lefebvre S., Clermont O. et al. Structure and organization of the human survival motor neuron (*SMN*) gene. *Genomics* 1996;32:479–82.
6. Butchbach M.E.R. Copy number variations in the survival motor neuron genes: implications for spinal muscular atrophy and other neurodegenerative diseases. *Front Mol Biosci* 2016;3:7.
7. CureSMA.org. Voice of the Patient Report. Available at: <http://www.curesma.org/documents/advocacy-documents/sma-voice-of-the-patient.pdf>.
8. Darras B.T. Non-5q spinal muscular atrophies: the alphanumeric soup thickens. *Neurology* 2011;77:312–4. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182267bd8
9. Harada Y., Sutomo R., Sadewa A.H. et al. Correlation between *SMN2* copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: three *SMN2* copies fail to rescue some patients from the disease severity. *J Neurol* 2002;249(9):1211–9.
10. Jedrzejowska M., Milewski M., Zimowski J. et al. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of *SMN2* gene copies, deletion in the *NAIP* gene and probably gender influence the course of the disease. *Acta Biochimica Polonica* 2009;56:103–8.
11. Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015;33(4):831–46. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.004
12. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155–65.
13. Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J. et al. A single nucleotide in the *SMN* gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6307–11.
14. Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F. et al. SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103–15.
15. Prior T.W., Swoboda K.J., Scott H.D. et al. Homozygous *SMN1* deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by *SMN2*. *Am J Med Genet* 2004;130A:307–10.
16. Rossor A.M., Oates E.C., Salte H.K. et al. Phenotypic and molecular insights into spinal muscular atrophy due to mutations in *BICD2*. *Brain* 2014;138:293–310. DOI: 10.1093/brain/awu356

ORCID автора / ORCID of author

М.В. Пантелеева / M.V. Panteleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4099-8202>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The parents of the patients signed an informed consent for their children to participate in the study.

Статья поступила: 25.09.2022. Принята к публикации: 15.10.2022.

Article submitted: 25.09.2022. Accepted for publication: 15.10.2022.