

Опыт использования пероральной патогенетической терапии препаратом рисдиплам у взрослых пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q в Московской области

Е.С. Новикова

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) — редкое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующей гибелью мотонейронов с развитием мышечной слабости и атрофий. Появление патогенетической терапии позволило изменить прогноз течения заболевания у данной группы больных, предотвратить нарастание инвалидизации, улучшить качество жизни. Представлены данные динамического наблюдения за 2021–2023 гг. за 13 пациентами с СМА в возрасте 19–42 лет, получающими пероральную терапию. Оценка динамики моторных функций проводилась с использованием шкалы RULM каждые 6 мес. Опыт наблюдения за взрослыми пациентами с СМА, получающими лечение препаратом рисдиплам в Московской области, показывает, что возможна стабилизация состояния и улучшения моторных функций даже в случае достаточно грубого неврологического дефицита вследствие длительного течения заболевания.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия 5q; спинальная мышечная атрофия; рисдиплам

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

E-mail: novikova.ekserg@yandex.ru. Новикова Е.С.

Для цитирования: Новикова Е.С. Опыт использования пероральной патогенетической терапии препаратом рисдиплам у взрослых пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q в Московской области. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(3):88–93.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.11>

Поступила 28.02.2023 / Принята в печать 17.04.2023 / Опубликовано 25.09.2023

Oral Risdiplam for Specific Therapy in Adult Patients with 5q Spinal Muscular Atrophy in the Moscow Region

Ekaterina S. Novikova

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

5q spinal muscular atrophy (SMA) is a rare autosomal recessive neuromuscular disease characterized by gradual loss of motor neurons with progressive muscle weakness and atrophy. A specific therapy has changed the prognosis for such patients, prevented worsening disability, and improved the quality of life. Here are presented follow-up data for 13 patients with SMA aged 19–42 years receiving oral therapy for 2021–2023. Changes in motor functions were assessed using a Revised Upper Limb Module (RULM) every 6 months. According to the follow-up data for risdiplam use in adult patients with SMA in the Moscow region, condition can be stabilized and motor functions can be improved even in patients with a severe neurological deficit at advanced disease stages.

Keywords: 5q spinal muscular atrophy, spinal muscular atrophy, risdiplam

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients.

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 129110, Russia, Moscow, Schepkina str., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. E-mail: novikova.ekserg@yandex.ru. Novikova E.S.

For citation: Novikova E.S. Oral risdiplam for specific therapy in adult patients with 5q spinal muscular atrophy in the Moscow region. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):88–93. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.11>

Received 28.02.2023 / Accepted 17.04.2023 / Published 25.09.2023

Введение

Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) представляет собой редкое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание с частотой встречаемости от 6,3 до 26,7 на 100 тыс. человек [1, 2]. Болезнь характеризуется прогрессирующей гибелью мотонейронов с развитием мышечной слабости и атрофий [3]. Ранее в отсутствие патогенетической терапии заболевание неизменно приводило к потере подвижности, инвалидизации и преждевременной гибели. В настоящее время зарегистрированы 2 препарата для лечения взрослых пациентов с СМА: нусинерсен и ризидиплам. На раннем этапе опыт применения терапии у взрослых пациентов был ограничен, и сохранились вопросы относительно возможной эффективности лечения ввиду значительного истощения пула мотонейронов [4]. Лечение пациентов старше 18 лет направлено на стабилизацию состояния, поддержание имеющихся моторных навыков, улучшение качества жизни, возможность сохранения социальной активности. В статье представлен опыт Московской области в применении пероральной патогенетической терапии СМА у взрослых пациентов.

Патогенез, клиническая картина, классификация

Развитие СМА 5q обусловлено гомозиготной делецией гена *SMN1* (Survival of Motor Neuron 1), расположенного на длинном плече 5-й хромосомы. Нарушение функции этого гена приводит к снижению количества функционального белка *SMN* [5], который экспрессируется не только в центральной нервной системе (ЦНС), но и по всему организму (сердце, мышцы, печень и др.) и участвует в поддержании различных функций клеток (участвует в построении и поддержании стабильности комплекса рибонуклеопротеинов, регулировании жизненного цикла белков, лизосомной аутофагии и убиквитин-протеасомного пути, регулировании митохондриальной активности и др.) [6, 7].

Ввиду недостаточности белка *SMN* происходит дегенерация мотонейронов в спинном мозге и в стволе головного мозга. Учитывая, что при СМА также поражаются ткани за пределами ЦНС, для эффективного лечения требуется коррекция уровней белка *SMN* в масштабах всего организма [8]. Существует гомолог гена *SMN1* — ген *SMN2*, расположенный в центромерной области 5-й хромосомы. Тяжесть заболевания и скорость нарастания симптомов во многом зависят от количества копий *SMN2*, тем не менее он является источником синтеза нестабильной и быстро разрушающейся изоформы белка *SMN* и не способен полноценно компенсировать недостаток функции пострадавшего гена [9]. Гены *SMN1* и *SMN2* различаются по кодирующей последовательности только одним нуклеотидом [10]. Эта нуклеотидная замена 6С>Т в 7-м экзоне гена *SMN2* приводит к изменению сплайсинга РНК и отсутствию 7-го экзона примерно в 90% транскриптов гена *SMN2* [11, 12].

Клинически СМА проявляется нарастающей слабостью преимущественно в проксимальных группах мышц с по-

следующей их атрофией, утратой или существенным регрессом двигательных навыков. По мере прогрессирования заболевания присоединяются бульбарные и дыхательные нарушения, сколиотическая деформация позвоночника, которая со временем может потребовать хирургической коррекции с установкой металлоконструкции.

Выделяют несколько типов СМА в зависимости от возраста дебюта первых симптомов заболевания. СМА 0 типа: симптоматика проявляется внутриутробно, выраженная клиническая картина сразу после рождения — гипотония, ребёнок не развивает даже навыков переворачивания, с рождения быстро прогрессирует дыхательная недостаточность. СМА 1 типа: начало симптомов до 6 мес жизни, проявляется гипотонией, не развиваются навыки самостоятельного переворачивания, ребёнок самостоятельно не сидит, со временем присоединяется дыхательная недостаточность. СМА с более поздним началом (типы 2–4) представляет собой гетерогенную популяцию с разнообразным фенотипом.

У лиц с СМА 2 типа симптомы проявляются после 6 мес [13]. Такие пациенты могут самостоятельно сидеть, но ввиду прогрессирования заболевания и нарастания неврологического дефицита вообще не развивают или практически сразу утрачивают навык самостоятельной ходьбы и в дальнейшем передвигаются с использованием инвалидного кресла. По мере течения заболевания присоединяются бульбарные и дыхательные нарушения, однако скорость их нарастания не такая высокая, как при СМА 1 типа. Ранее, даже в отсутствие возможности патогенетического лечения, при правильном уходе пациенты могли сохранять достаточно высокую продолжительность жизни. Тем не менее прогрессирующая мышечная слабость приводит к грубой сколиотической деформации позвоночника, формированию контрактур суставов, в некоторых случаях возникает необходимость в неинвазивной вентиляции лёгких. Пациенты с СМА 2 типа нуждаются в постоянном уходе и помощи при выполнении повседневных задач [14].

В случае СМА 3 типа появление симптомов происходит в возрасте старше 18 мес; в зависимости от возраста начала заболевания выделяют несколько подтипов: дебют до 3 лет — СМА 3а типа, от 3 до 12 лет — СМА 3б типа, старше 12 лет — СМА 3с типа [13]. Такие пациенты могут самостоятельно ходить, но по мере естественного течения заболевания данный навык может быть утрачен ввиду прогрессирующей мышечной слабости. Учитывая вариативность возраста появления первых симптомов, клиническая картина этой группы гетерогенна, скорость нарастания симптоматики и степень инвалидизации могут значительно различаться. Чем раньше дебютировало заболевание, тем более ярко и агрессивно нарастает неврологический дефицит, поэтому в популяции пациентов с СМА 3 типа во взрослом возрасте встречаются как пациенты с достаточно выраженной клинической картиной и утратившие возможность самостоятельного передвижения, так и относительно сохраненные пациенты, что может вызвать затруднения в процессе установки диагноза [14, 15].

При СМА 4 типа, которая характеризуется относительно доброкачественным течением, симптомы в виде медленно нарастающей проксимальной слабости нижних конечностей появляются в более позднем возрасте (около 30 лет). Скорость прогрессирования значительно медленнее, чем при других типах СМА, поэтому в течение многих лет наличие заболевания не оказывает выраженного влияния на качество жизни пациентов [14].

По мере распространения применения патогенетической терапии всё более широко используется классификация, основанная на функциональном статусе пациентов в зависимости от тяжести инвалидизации: пациенты, прикованные к кровати; пациенты передвигающиеся с использованием инвалидного кресла; пациенты передвигающиеся самостоятельно [16]. В настоящее время во взрослой популяции пациентов со СМА встречаются больные со 2, 3 и 4 типами заболевания, основную группу составляют больные со 2 и 3 типами.

Возможности пероральной терапии СМА

При выборе препарата для патогенетической терапии необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента, возможность интратекального доступа, транспортную доступность центра, где ведётся наблюдение.

В настоящее время единственным препаратом для пероральной терапии СМА 5q у пациентов старше 18 лет является ридиплам. Препарат распределяется как в периферических тканях, так и в ЦНС путём проникновения через гематоэнцефалический барьер. Малые молекулы ридиплама участвуют в модификации сплайсинга мРНК *SMN2*, способствуя включению 7-го экзона, тем самым увеличивая продукцию мРНК полноразмерного *SMN2* и уровни функционального белка *SMN* как в ЦНС, так и в периферических тканях, благодаря чему действие препарата может иметь больший терапевтический эффект [17–20]. Системное действие препарата может привести к лучшему восстановлению бульбарной и дыхательной функции и увеличить содержание *SMN* в периферических тканях. Учитывая пероральный приём, ридиплам может беспрепятственно использоваться в тех случаях, когда интратекальное введение затруднительно из-за проведённых ранее операций на позвоночнике или выраженного сколиоза [21].

Оценка функционального статуса при СМА

Поскольку СМА является состоянием, вызывающим неуклонное нарастание мышечной слабости, ключевыми характеристиками при анализе эффективности терапии являются показатели силы, функции и подвижности конечностей. Было разработано несколько различных шкал для оценки прогрессирования заболевания или, наоборот, улучшения состояния при СМА.

Во взрослом возрасте, как правило, в настоящее время мы наблюдаем пациентов со 2 и 3 типом СМА, значительно реже с 4 типом, где неврологический дефицит минимален. Для оценки эффективности различных лекарств при СМА 2 и 3 типов используется расширенная шкала функциональной моторики Хаммерсмита (HFMSE), пересмотренный модуль верхних конечностей (RULM) и шкала оценки моторной функции из 32 пунктов (MFM-32). HFMSE включает 33 элемента двигательных способностей с общей

суммой баллов 66; RULM состоит из 19 пунктов на общую сумму 37 баллов и фокусируется только на функции верхней части тела; MFM-32 состоит из 32 пунктов, классифицированных по 3 доменам (D1 — стояние и перемещение, D2 — осевая и проксимальная двигательные функции, D3 — дистальная двигательная функция) с общим количеством баллов 128 и позволяет оценить двигательные функции, относящиеся в том числе к повседневным навыкам [22–24]. У пациентов с сохранной функцией ходьбы возможно применение теста 6-минутной ходьбы для оценки динамики состояния.

Примеры клинически значимых преимуществ лечения, которые не отражены в шкалах оценки заболеваний, включают такие немоторные симптомы, как повышение уровня энергии, позволяющее пациентам дольше бодрствовать в течение дня и лучше выполнять работу или учёбу, поддерживать силу голоса и способность говорить, печатать более длительный период времени за компьютером без усталости или возможность дольше ходить с использованием дополнительной опоры.

Опыт применения пероральной патогенетической терапии при СМА

В настоящее время в Московской области зарегистрированы 24 пациента с СМА 5q старше 18 лет. Все пациенты находятся под динамическим наблюдением врача-невролога Центра орфанных заболеваний ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Каждый больной подписал форму информированного согласия. Из этой группы 13 пациентов (7 человек с СМА 2 типа и 5 человек с СМА 3а типа) получают патогенетическое лечение препаратом ридиплам (таблица).

На момент начала лечения из 13 пациентов, получающих ридиплам, 11 человек передвигались с использованием инвалидного кресла, причём у 5 человек из этой группы было проведено оперативное лечение по поводу грубой сколиотической деформации позвоночника, и 2 пациента сохранили возможность самостоятельного передвижения с использованием средств дополнительной опоры (1 пациент ходит с помощью костылей, 1 пациентка — с тростью).

Длительность лечения у наших пациентов составила от 5 мес до 2 лет, самый продолжительный период лечения зафиксирован у 4 пациентов, которые участвовали в программе раннего дорегистрационного доступа, у всех установлен диагноз СМА 2 типа. Более 12 мес терапии получили 4 пациента, более 6 мес — 3, менее 6 мес — 3.

В процессе динамического наблюдения за нашими пациентами мы прицельно обращали внимание на такие параметры, как стабилизация и улучшение моторных функций, улучшение способности к самообслуживанию, качество жизни пациентов, а также на то, происходят ли какие-либо изменения немоторных симптомов на фоне патогенетической терапии. Все пациенты посещали Центр орфанных заболеваний 1 раз в 6 мес, наблюдались у одного специалиста, что позволяет избежать расхождения в оценке моторных функций. Во время осмотра используются шкалы HFMSE, RULM и MFM-32.

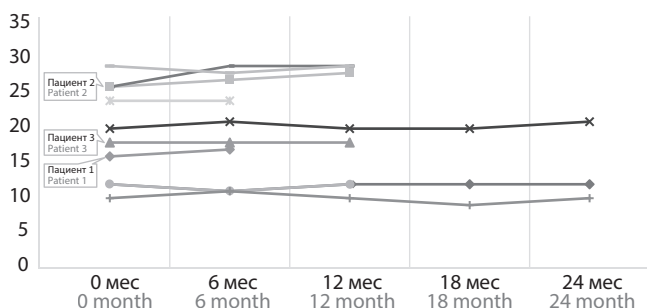
Учитывая, что средний возраст в группе с СМА 2 типа составил 34,5 года, а в группе с СМА 3 типа — 37,5 года, пода-

Основные характеристики пациентов с СМА, получающих терапию препаратом рисдиплам в Московской области, $M \pm \sigma$ (разброс min–max)
Main characteristics of patients with SMA treated with risdiplam in the Moscow Region, $M \pm \sigma$ (min–max range)

Показатель	Вся выборка Full sample	СМА 2 типа Type 2 SMA	СМА 3а типа Type 3a SMA
<i>n</i>	13	7	5
Соотношение мужчин и женщин Male/female ratio	4/9	0/7	2/4
Возраст, годы Age, years	34,5 ± 7,1 (19–42)	32,5 ± 8,5 (19–42)	37,5 ± 3,1 (34–41)
Средний возраст начала заболевания, мес Mean age of disease onset, months	13,1 ± 8,5 (6–36)	9,8 ± 3,3 (6–17)	22,5 ± 9 (18–36)
Средний возраст начала терапии, годы Mean age of treatment initiation, years	32,8 ± 7,2 (17–41)	30,5 ± 8,4 (17–41)	36,3 ± 3,3 (33–40)
Средняя длительность заболевания до начала терапии, годы Mean disease duration before treatment initiation, years	30,2 ± 7 (16–40)	29,2 ± 8,1 (16–40)	31,8 ± 5,9 (25–39)
Наличие металлоконструкций, количество пациентов Use of hardware, <i>n</i>	5	5	0
Средняя продолжительность терапии, мес Mean treatment duration, months	17,3 ± 9,3 (7–37)	20,2 ± 11,4 (7–37)	13 ± 0,8 (5–14)
Данные RULM до начала терапии, баллы RULM before treatment	19,1 ± 6,9 (10–29)	14,8 ± 4,2 (10–20)	12,3 ± 7,6 (12–29)

вляющее большинство пациентов начали лечение на стадии выраженного неврологического дефицита, большинство утратили способность к самостоятельному передвижению и перемещаются исключительно при помощи инвалидного кресла. Поскольку большинство пациентов из группы получающих рисдиплам глубоко инвалидизированы и динамика изменений более выражена при оценке функции верхних конечностей, в данной статье представлены данные динамического тестирования по шкале RULM. Для оценки изменения качества жизни и функциональной независимости применялись шкала SMAIS и анкета оценки качества жизни SF-36.

Несмотря на выраженный неврологический дефицит, на фоне терапии отмечалась стабилизация состояния, ни у одного пациента не зафиксировано прогрессирования мы-



Динамика баллов по шкале RULM у 9 пациентов на фоне терапии препаратом рисдиплам.

Каждая линия представляет собой динамику показателей отдельного пациента. Дополнительно обозначены линии, отражающие данные пациентов, представленных в клинических примерах (Пациент 1, Пациент 2, Пациент 3).

Dynamics of scores on the RULM scale in 9 patients during therapy with risdiplam.

Each line represents parameter changes in each patient. Additional lines are shown for patients in case reports (Patient 1, Patient 2, Patient 3).

шечной слабости, также не было отмечено нежелательных явлений на фоне терапии. У 2 пациентов отмечено клинически значимое улучшение на 2 и более балла по шкале RULM за 1 год терапии (рисунок). В ходе осмотра пациенты самостоятельно сообщали о таких субъективных изменениях состояния, как увеличение выносливости, уменьшение поперхиваний, улучшение общего самочувствия. Для наглядности изменений состояния пациентов на терапии ниже представлены описания 3 клинических случаев.

Клинический случай 1

Пациентка О., 41 год. Первые симптомы заболевания родители отметили в возрасте 14 мес — регресс навыка самостоятельной ходьбы, нарастание слабости в ногах. Клинически диагноз СМА 2 типа установлен в возрасте 3 лет, отмечалось быстрое прогрессирование заболевания, с детства передвигается в инвалидном кресле. В возрасте 36 лет выполнено молекулярно-генетическое исследование — выявлена делеция 7–8-х экзонов в гене *SMN1* в гомозиготном состоянии, количество копий гена *SMN2* — 3. Начало приёма рисдиплама в возрасте 40 лет (с мая 2022 г.). На момент начала терапии у пациентки уже были выраженный тетрапарез с преимущественным вовлечением нижних конечностей, слабость мышц шеи, бульбарные нарушения, сколиотическая деформация позвоночника, по шкале RULM — 16 баллов. Наличие грубых структурных изменений в области поясничного отдела позвоночника не позволяло рассматривать в качестве терапии препараты с интратекальным введением.

Через 7 мес после начала лечения пациентка отметила положительную динамику в виде стабилизации состояния, уменьшения утомляемости, нарастания силы в руках, уменьшения степени выраженности бульбарных нарушений (пациентка меньше устаёт во время приёма пищи), появилась возможность самостоятельно причёсывать волосы

за счёт улучшения функции движения в руках, стало легче надевать обувь благодаря улучшению функции разгибания пальцев ног. Отмечается динамика по шкале RULM — 17 баллов (рисунок).

Клинический случай 2

Пациент Б., 41 год. Дебют заболевания в 1,5 года, когда родители впервые обратили внимание на изменение походки. Диагноз СМА 3 типа был установлен клинически в возрасте 2 лет. До 19 лет передвигался самостоятельно с использованием трости. Прогрессирование заболевания ускорилось в 21 год, когда значительно выросла слабость в нижних конечностях, для перемещения стал использовать инвалидное кресло, появились контрактуры в коленных и голеностопных суставах. В 39 лет проведена молекулярно-генетическая верификация диагноза — выявлена гомозиготная делеция 7–8-х экзонов гена *SMN1*. Количество копий *SMN2* — 3.

В возрасте 40 лет начал получать патогенетическую терапию рисдипламом. Учитывая, что пациент ведёт активную регулярную преподавательскую деятельность, наличие постпункционного синдрома могло бы повлиять на его трудоспособность. На момент старта лечения по шкале RULM — 26 баллов.

На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде увеличения выносливости (пациент может полноценно провести полное занятие с учащимися, не испытывая усталости, в отличие от периода до начала терапии), нарастания мышечной силы и объёма движений в верхних конечностях (может приподниматься на локтях и прямых руках в положении лёжа на животе, может выше поднимать руки, в том числе с грузом 500 г). Динамика по шкале RULM через 6 мес — 29 баллов, показатель остался стабильным и через 12 мес терапии (рисунок).

Клинический случай 3

Пациентка Д., 19 лет. Первые симптомы появились в возрасте 10 мес — перестала самостоятельно вставать. В 1,5 года клинически установлен диагноз СМА 2 типа. В возрасте 4 лет диагноза подтверждён молекулярно-генетическим методом — выявлена гомозиготная делеция 7–8-го экзонов гена *SMN1*. С раннего детства утратила возможность самостоятельного передвижения, использует инвалидное кресло. К 17 годам у пациентки отмечались выраженный тетрапарез, сколиотическая деформация позвоночника, дыхательные нарушения. Планировалось оперативное ле-

чение сколиотической деформации позвоночника с установкой металлоконструкции, что не позволяло гарантировать возможность интратекального введения препаратов в дальнейшем.

Пациентка начала получать терапию рисдипламом с 17 лет по программе дорегистрационного доступа.

За 18 мес лечения отмечается стабилизация состояния, отсутствие нарастания симптоматики и уменьшение утомляемости (пациентка меньше устаёт в процессе обучения). По шкале RULM — стабильно 18 баллов (рисунок). В 18 лет проведено оперативное лечение сколиотической деформации позвоночника.

Обсуждение

До недавнего времени лечение СМА было сосредоточено лишь на оптимизации респираторной, ортопедической, реабилитационной и нутритивной помощи. Появление патогенетической терапии позволило изменить прогноз течения заболевания у данной группы пациентов, стабилизировать состояние и предотвратить нарастание инвалидизации, улучшить качество жизни. По мере накопления данных стало очевидно, что даже в случае начала патогенетической терапии в зрелом возрасте при наличии выраженного неврологического дефицита возможно достичь стабилизации состояния, а также положительной динамики клинической картины, что было продемонстрировано в исследованиях эффективности рисдиплама и нусинерсена у взрослых [25–27] и подтверждается данными наших наблюдений.

В зависимости от тяжести состояния пациенты с СМА имеют разные ожидания от эффективности терапии, и результат не всегда можно оценить по шкалам. Важно, чтобы пациент мог видеть улучшение именно тех навыков, которые наиболее значимы для него, пусть даже изменения будут не так велики в балах, и хотя улучшение двигательных функций у взрослых с СМА выражено не ярко, стабилизация моторной функции, увеличение энергии и выносливости могут помочь продолжать работать, общаться с близкими и поддерживать социальную активность. Опыт наблюдения за пациентами с СМА в Московской области показывает, что возможна стабилизация состояния даже в случае достаточно грубого неврологического дефицита вследствие длительного течения заболевания, во многих случаях у взрослых пациентов отмечается положительная динамика не только в двигательной сфере, но и относительно немоторных проявлений болезни.

Список источников / References

1. Verhaart I.E.C., Robertson A., Leary R. et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J. Neurol.* 2017;264(7):1465–1473. DOI: 10.1007/s00415-017-8549-1
2. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J. et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy — a literature review. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017;12(1):124. DOI: 10.1186/s13023-017-0671-8
3. Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell.* 1995;80(1):155–165. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
4. Yeo C.J.J., Simmons Z., De Vivo D.C., Darras B.T. Ethical perspectives on treatment options with spinal muscular atrophy patients. *Ann. Neurol.* 2022;91(3):305–316. DOI: 10.1002/ana.26299

5. Ruggiu M., McGovern V.L., Lotti F. et al. A role for SMN exon 7 splicing in the selective vulnerability of motor neurons in spinal muscular atrophy. *Mol. Cell Biol.* 2012;32(1):126–138. DOI: 10.1128/MCB.06077-11
6. Simone C., Ramirez A., Bucchia M. et al. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? *Cell Mol. Life Sci.* 2016;73(5):1003–1020. DOI: 10.1007/s00018-015-2106-9
7. Chaytow H., Huang Y.T., Gillingwater T.H., Faller K.M.E. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cell Mol. Life Sci.* 2018;75(21):3877–3894. DOI: 10.1007/s00018-018-2849-1
8. Nash L.A., Burns J.K., Chardon J.W. et al. Spinal muscular atrophy: more than a disease of motor neurons? *Curr. Mol. Med.* 2016;16(9):779–792. DOI: 10.2174/1566524016666161128113338

9. Burnett B.G., Muñoz E., Tandon A. et al. Regulation of SMN protein stability. *Mol. Cell Biol.* 2009;29(5):1107–1115. DOI: 10.1128/MCB.01262-08
10. Monani U.R., Lorson C.L., Parsons D.W. et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum. Mol. Genet.* 1999;8(7):1177–1183. DOI: 10.1093/hmg/8.7.1177
11. Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения *Нервные болезни.* 2015;(3):9–17. Seliverstov Yu.A., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N. Spinal muscular atrophy: concept, differential diagnosis, treatment prospects *Nervous diseases.* 2015;(3):9–17. (In Russ.)
12. Cartwright M.S., Upadhy S. Selecting disease-modifying medications in 5q spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2021;64(4):404–412. DOI: 10.1002/mus.27358
13. Mercuri E., Bertini E., Iannaccone S.T. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* 2012;11(5):443–452. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70061-3
14. Kaufmann P., McDermott M.P., Darras B.T. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type 2 and 3: functional outcomes over 1 year. *Arch. Neurol.* 2011;68(6):779–786. DOI: 10.1001/archneurol.2010.373
15. Farrar M.A., Vucic S., Johnston H.M. et al. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J. Pediatr.* 2013;162(1):155–159. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.05.067
16. Faravelli I., Nizzardo M., Comi G.P., Corti S. Spinal muscular atrophy — recent therapeutic advances for an old challenge. *Nat. Rev. Neurol.* 2015;11(6):351–359. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.77
17. Ratni H., Ebeling M., Baird J. et al. Discovery of risdiplam, a selective survival of motor neuron-2 (SMN2) gene splicing modifier for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). *J. Med. Chem.* 2018;61(15): 6501–6517. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00741
18. Naryshkin N.A., Weetall M., Dakka A. et al. Motor neuron disease. SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy. *Science.* 2014;345(6197):688–693. DOI: 10.1126/science.1250127
19. Sivaramakrishnan M., McCarthy K.D., Campagne S. et al. Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers. *Nat. Commun.* 2017;8(1):1476. DOI: 10.1038/s41467-017-01559-4
20. Poirier A., Weetall M., Heinig K. et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2018;6(6):e00447. DOI: 10.1002/prp2.447
21. McMillan H.J., Gerber B., Cowling T. et al. Burden of spinal muscular atrophy (SMA) on patients and caregivers in Canada. *J. Neuromuscul. Dis.* 2021;8(4):553–568. DOI: 10.3233/JND-200610
22. O'Hagen J.M., Glanzman A.M., McDermott M.P. et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul. Disord.* 2007;17(9–10):693–697. DOI: 10.1016/j.nmd.2007.05.009
23. Mazzone E.S., Mayhew A., Montes J. et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: development of a new module. *Muscle Nerve.* 2017;55(6):869–874. DOI: 10.1002/mus.254304
24. Vuillerot C., Payan C., Iwaz J. et al. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2013;94(8):1555–1561. DOI: 10.1016/j.apmr.2013.01.01
25. Chiriboga C.A., Bruno C., Duong T. et al. Risdiplam in patients previously treated with other therapies for spinal muscular atrophy: an interim analysis from the JEWELFISH study. *Neurol. Ther.* 2023;12(2):543–557. DOI: 10.1007/s40120-023-00444-1
26. Hagenacker T., Wurster C.D., Günther R. et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):317–325. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30037-5
27. Pane M., Coratti G., Pera M.C. et al. Nusinersen efficacy data for 24-month in type 2 and 3 spinal muscular atrophy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2022;9(3):404–409. DOI: 10.1002/acn3.51514

Информация об авторах

Новикова Екатерина Сергеевна — врач-невролог Центра орфанных заболеваний, м.н.с. отд. неврологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>

Information about the authors

Ekaterina S. Novikova — neurologist at the Orphan diseases center, junior researcher, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>