

Оценка социально-эмоционального, когнитивного, коммуникативного развития и адаптивного поведения детей со спинальной мышечной атрофией 5q

Ю.О. Папина^{1, 2}, Н.Н. Заваденко², Е.А. Мельник^{1, 3}, С.Б. Артемьева¹, И.А. Бердалина⁴, Д.В. Влодавец^{1, 2}

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

²кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Юлия Олеговна Папина papina.u@pedklin.ru

Введение. Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) – тяжелое наследственное нервно-мышечное заболевание, основным проявлением которого является мышечная слабость. Когнитивное развитие при естественном течении СМА ранее оценивалось как нормальное. Внедрение этиопатогенетической терапии привело к изменению траектории течения болезни, появлению новых фенотипов, увеличило выживаемость и подчеркнуло значимость исследований развития эмоциональной, когнитивной, коммуникативной сфер и адаптивного поведения у пациентов со СМА.

Цель исследования – провести комплексную оценку эмоциональной, когнитивной и адаптивной сфер, а также речевого развития у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СМА, включая случаи, выявленные по программе скрининга новорожденных, и не имеющих симптомов на момент начала этиопатогенетической терапии, определить факторы, влияющие на нервно-психическое развитие пациентов со СМА.

Материалы и методы. В исследование включено 87 пациентов со СМА в возрасте от 0 до 12 лет (медиана возраста на момент тестирования – 57,0 [37,0; 103,0] мес), получающих этиопатогенетическую терапию. Для оценки нервно-психического развития использовалась методика Developmental Profile 3 (DP-3). Статистический анализ проведен с применением программного пакета SPSS Statistics v.26.0 (IBM, США).

Результаты. У детей, получивших терапию на предсимптоматической стадии (6,9 % детей), не было снижения ни в одной из оцениваемых сфер развития и результаты значимо отличались от каждого из 3 типов СМА по субшкалам двигательных навыков ($p_{adj} < 0,001$) и адаптивного поведения ($p_{adj} \leq 0,026$). Пациенты со СМА 1–3-го типа имели тяжелые двигательные нарушения (снижение при оценке двигательной сферы каждой из групп: 93,0; 89,7 и 88,9 % детей соответственно) и нарушения адаптивной сферы (снижение у ≥ 55 % в каждой из групп СМА 1–3-го типа). Пациенты со СМА 1-го типа помимо двигательных и адаптивных нарушений демонстрировали отставание в развитии в социально-эмоциональной (39,5 %), познавательной (30,2 %) и коммуникативной (39,5 %) сферах. Дети с более низким функциональным классом («лежачие») имели более значительное отставание в развитии в адаптивной, социально-эмоциональной и познавательной сферах ($p \leq 0,048$). У пациентов в группе СМА 1-го типа малое число копий гена *SMN2*, ранний дебют коррелировали с более выраженными нарушениями эмоциональной, когнитивной и адаптивной сфер, а также речевого развития (с числом копий гена *SMN2*: $p \leq 0,034$; с возрастом дебюта: $p \leq 0,012$). Дети с клиническими симптомами СМА 1-го типа с нарушением глотания и дисфагией имели более низкие показатели по всем субшкалам, за исключением двигательных навыков ($p \leq 0,015$). Дети с хронической дыхательной недостаточностью демонстрировали снижение показателей по каждой из 5 оцениваемых субшкал: в группе СМА 1-го типа хуже были двигательные навыки, адаптивная, социально-эмоциональная, познавательная сферы ($p \leq 0,045$), в группе СМА 2-го типа – адаптивная, социально-эмоциональная, познавательная сферы ($p \leq 0,018$). Задержка старта терапии в последующем ассоциирована с более низкими показателями двигательных навыков и адаптивного поведения при СМА 1 ($p \leq 0,012$), 2 ($p \leq 0,002$) и 3-го типа ($p \leq 0,048$), а для СМА 2-го типа также с более низкими показателями социально-эмоциональной и познавательной сфер ($p = 0,001$).

Выводы. Пациенты со СМА, помимо двигательных нарушений, имеют нарушения адаптации, социализации, а также отставание в развитии коммуникативной и познавательной сфер. Требуется стандартизированный подход

к выявлению данных нарушений и разработка адаптированных методик восстановления и реабилитации. Инициация этиопатогенетической терапии на предсимптоматической стадии обеспечит профилактику нейropsychических проявлений СМА.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, гены *SMN1* и *SMN2*, белок SMN, когнитивные функции, речь, коммуникация, адаптация, социализация, эмоциональная сфера

Для цитирования: Папина Ю.О., Заваденко Н.Н., Мельник Е.А. и др. Оценка социально-эмоционального, когнитивного, коммуникативного развития и адаптивного поведения детей со спинальной мышечной атрофией 5q. Нервно-мышечные болезни 2025;15(1):39–52.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-39-52>

Assessment of social emotional, cognitive and communicative development and adaptive behavior in children with spinal muscular atrophy 5q

Yu.O. Papina^{1,2}, N.N. Zavadenko², E.A. Melnik^{1,3}, S.B. Artemyeva¹, I.A. Berdalina⁴, D.V. Vlodavets^{1,2}

¹Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

²Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department named after academician L.O. Badalyan of the Neuroscience and Neurotechnologies Institute, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

³Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁴Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Yuliya Olegovna Papina papina.u@pedklin.ru

Background. Spinal muscular atrophy 5q (SMA) is a severe genetic neuromuscular disorder, which is primarily manifested through muscular weakness. Previously, cognitive development in the natural course of SMA was considered normal. The introduction of etiopathogenetic therapy has altered the disease trajectory, led to new phenotypes, improved survival rates, and outlined the importance of studying the development of emotional, cognitive, and communicative domains, and adaptive behavior in SMA patients.

Aim. To conduct a comprehensive assessment of emotional, cognitive, and adaptive domains, as well as speech development, in patients with genetically confirmed SMA, including cases, which were identified through newborn screening programs and were asymptomatic at the initiation of etiopathogenetic therapy, and to identify factors influencing neuropsychic development in SMA patients.

Materials and methods. The study included 87 SMA patients receiving etiopathogenetic therapy, aged 0–12 years (median age at testing – 57.0 [37.0; 103.0] months). The Developmental Profile-3 (DP-3) instrument was used to assess neuropsychic development. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics v.26.0 (IBM, USA).

Results. Children who received therapy at the presymptomatic stage (6.9 % of the cohort) showed no deficits in any assessed developmental domains. These results significantly differed from those of SMA types 1, 2, and 3 in motor skills ($p_{\text{adj}} < 0.001$) and adaptive behavior ($p_{\text{adj}} \leq 0.026$). Patients with SMA types 1, 2, and 3 exhibited severe motor impairments (reduced motor skills in 93.0 %, 89.7 %, and 88.9 % of children, respectively) and adaptive deficits (impairments in ≥ 55 % of each group). SMA type 1 patients additionally demonstrated delays in social emotional (39.5 %), cognitive (30.2 %), and communicative (39.5 %) domains. Children with lower functional status (“lying”) had more pronounced delays in adaptive, social emotional, and cognitive domains ($p \leq 0.048$). In SMA type 1, fewer *SMN2* gene copies and earlier disease onset correlated with more severe deficits in emotional, cognitive, and adaptive domains, as well as in speech development (*SMN2* copies: $p \leq 0.034$; age of onset: $p \leq 0.012$). SMA type 1 patients with dysphagia showed lower scores across all subscales except motor skills ($p \leq 0.015$). Chronic respiratory insufficiency was associated with reduced scores in all five subscales: in SMA type 1, motor skills, adaptive, social emotional, and cognitive domains were affected ($p \leq 0.045$); in SMA type 2, adaptive, social emotional, and cognitive domains were affected ($p \leq 0.018$). Delayed therapy initiation correlated with lower motor and adaptive scores in SMA types 1 ($p \leq 0.012$), 2 ($p \leq 0.002$), and 3 ($p \leq 0.048$), and with worse social emotional and cognitive outcomes in SMA type 2 ($p = 0.001$).

Conclusion. SMA patients exhibit not only motor impairments but also adaptive and socialization deficits, as well as delays in communicative and cognitive development. A standardized approach to identifying these impairments should be developed, and developing tailored rehabilitation methods is important as well. Initiating etiopathogenetic therapy at the presymptomatic stage may prevent neuropsychiatric manifestations of SMA.

Keywords: spinal muscular atrophy, *SMN1* and *SMN2* genes, SMN protein, cognitive functions, speech, communication, adaptation, socialization, emotional domain

For citation: Papina Yu.O., Zavadenko N.N., Melnik E.A. et al. Assessment of social-emotional, cognitive, communicative development and adaptive behavior in children with spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(1):39–52. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-39-52>

Введение

Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) — наследственное прогрессирующее нейро-мышечное заболевание, для которого характерно поражение не только скелетных мышц, но и других органов и систем [1]. В 95 % случаев СМА обусловлена гомозиготной делецией 7-го экзона (или экзонов 7 и 8) гена *SMN1* (survival motor neuron, ген выживаемости мотонейронов), приводящей к потере синтеза нормального белка SMN. Экспрессия белка SMN максимальна в мотонейронах передних рогов спинного мозга, и в случае его отсутствия происходит их гибель с клиническими проявлениями в виде прогрессирующей мышечной атрофии и слабости [2]. Некоторые авторы предполагают, что пренатальный дефицит белка SMN может нарушать и нейрогенез [2–4].

Современные терапевтические возможности (генозаместительная терапия, сплайсинг-модификаторы [5–7]), влияющие на повышение уровня белка SMN, радикально изменили естественное течение СМА, сместив акцент с классификации по типам (от 0 до 4), основанной на возрасте появления симптомов заболевания, на классификацию по функциональным классам (ФК) («лежачие», «сидячие», «ходячие») [8–10]. Отдельный клинический фенотип формируют пациенты, выявленные в результате неонатального скрининга на предсимптоматическом этапе, с установленным генетически диагнозом и не имеющие симптомов СМА на момент инициации этиопатогенетической терапии [10–12].

Еще несколько лет назад вопрос адаптивных, эмоциональных, когнитивных и коммуникативных нарушений у пациентов со СМА был мало изучен в связи с серьезными двигательными и дыхательными нарушениями у детей с тяжелыми формами заболевания, затрудняющими сбор данных и проведение стандартных тестов оценки развития и когнитивного статуса [13–16]. Первоначальные исследования показывали, что пациенты при естественном течении СМА демонстрируют когнитивные способности в пределах или выше нормы по сравнению со здоровым контролем [15, 17–19]. Однако в последние годы появились данные, указывающие на возможные изменения в когнитивной сфере у пациентов со СМА, особенно с дебютом в раннем детском возрасте. Эти изменения не являются однотипными и варьируют в зависимости от типа СМА, возраста и индивидуальных особенностей [13, 15, 17–26].

В ряде работ показано влияние числа копий гена *SMN2* как основного модификатора тяжести болезни [27–31]. При исследовании детей со СМА, выявленных

при неонатальном скрининге в рамках пилотного проекта в Германии в период с 2018 по 2020 г. и получивших патогенетическое лечение нусинерсеном в первые недели жизни, 14 из 40 участников показали балл ниже среднего по шкалам Бейли для оценки развития младенцев и детей раннего возраста (Bayley Scales of Infant and Toddler Development III, BSID-III [32]). В исследовании 10 детей из 14 имели 2 копии гена *SMN2* [33].

В исследовании пациентов со СМА 1-го типа, получивших лечение нусинерсеном в первый год жизни, до 55 % пациентов имели когнитивные нарушения. Для оценки использовались шкала Бейли III для детей до 3 лет и шкала интеллекта Векслера для детей с 5 лет (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC-IV [34]) [23].

Пациенты со СМА 1-го типа, которым требуется вентиляционная поддержка или которые испытывают трудности с глотанием, чаще демонстрировали когнитивные нарушения [13, 23, 26]. В другом исследовании дети с самым тяжелым — первым — типом СМА и отсутствием речи демонстрировали понимание языка и интеллект в пределах или даже выше нормы. Трудности с речью (анартрия, тяжелая дизартрия, носовой оттенок голоса, дислалия), скорее всего, были вызваны слабостью мышц — связь их с умственными способностями пациентов не была выявлена [15]. Показано, что достижение большего количества моторных вех связано с лучшим когнитивным профилем [13, 15].

У пациентов с менее тяжелыми формами (СМА 2-го и 3-го типа) развитие когнитивных функций в целом соответствует норме, однако выявлены скрытые дефициты, например снижение показателей перцептивного мышления и рабочей памяти, управляющих функций и внимания (оценка по Эдинбургской шкале оценки когнитивных функций и поведения при боковом амиотрофическом склерозе (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) [35]) [17, 18, 21, 36]. Управляющие функции у взрослых пациентов определены как единственный когнитивный домен, коррелирующий с тяжестью болезни. Следовательно, управляющие функции могут играть роль в адаптации к физическим ограничениям при СМА [17]. У взрослых пациентов через 14 мес терапии нусинерсеном отмечалось улучшение памяти и беглости речи (оценка по Эдинбургской шкале оценки когнитивных функций и поведения при боковом амиотрофическом склерозе) [37].

В отдельных исследованиях выявлена связь мужского пола со снижением когнитивных функций [20, 23, 26].

У части детей со СМА наблюдались черты аутистического спектра, такие как стереотипное поведение и сложности в социальном взаимодействии [17]. Связь между СМА и аутизмом не установлена.

Оценка интеллекта и эмоциональной сферы у детей с физическими ограничениями требует специализированных подходов. Одними из недостатков исследований, по данным литературы, являются отсутствие стандартизированных инструментов оценки и малые выборки пациентов со СМА. Во многих исследованиях по изучению когнитивных функций применялись одинаковые подходы без учета типа СМА и чувствительности метода для выявления особенностей тяжелых форм болезни, что могло влиять на результат.

Актуальность исследований взаимосвязи адаптивных, когнитивных, эмоциональных, коммуникативных сфер развития с двигательной функцией (как ключевой) у пациентов со СМА обусловлена противоречивостью данных и необходимостью разработки адаптированных методов диагностики и реабилитации. Новые методы лечения открывают возможности для улучшения качества жизни пациентов, но требуют комплексного подхода, включающего оценку всех аспектов развития.

Цель исследования — оценить когнитивную, адаптивную, эмоциональную и речевую сферы у пациентов с генетически верифицированной СМА, включая бессимптомных детей, выявленных при неонатальном скрининге, проанализировать влияние таких факторов, как пол, число копий гена *SMN2*, степень двигательных нарушений, наличие дыхательной и бульбарной дисфункции, сроки инициации терапии, на ключевые аспекты развития.

Материалы и методы

Критерием включения в исследование был диагноз СМА 5q, подтвержденный молекулярно-генетическими методами, в том числе установленный по результатам расширенного неонатального скрининга в возрасте от 0 до 12 лет. Все дети, включенные в исследование, наблюдались в детском психоневрологическом отделении № 2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтишева и получали один из видов этиопатогенетического лечения (онасемноген абепарвовек, рисдиплам, нусинерсен) за период с апреля 2021 г. по декабрь 2024 г. От всех законных представителей пациентов получено письменное информированное согласие на участие детей в исследовании. Критерием исключения являлся отказ родителей от участия их ребенка в исследовании.

Для оценки когнитивных функций и разных ключевых областей развития пациентов использовалась методика Developmental Profile 3 (DP-3) [38], основанная на опросе родителей о показателях развития ребенка. Сферы развития (далее — субшкалы), которые оценивает методика DP-3:

- 1) физическое развитие (двигательные навыки, моторика, координация, сенсорные навыки);
- 2) адаптивное поведение (навыки самообслуживания, самостоятельность);
- 3) социально-эмоциональное развитие (взаимодействие с окружающими, управление эмоциями);
- 4) когнитивное развитие (мышление, память, решение задач);
- 5) коммуникация (речь, понимание языка, невербальное общение).

При оценке по субшкалам DP-3 более высокий балл соответствовал худшей оценке (1 — «много выше среднего», 2 — «выше среднего», 3 — «средний уровень», 4 — «ниже среднего», 5 — «отставание»). Для оценки использовались стандартизованные таблицы для разных возрастов опросника DP-3.

Всего было обследовано 87 пациентов, которые в рамках исследования были разделены на следующие группы: пациенты, получившие этиопатогенетическое лечение на предсимптоматической стадии (предсимптоматическая СМА, пред-СМА), до дебюта симптомов заболевания ($n = 6$ (6,9 %)), и пациенты с клиническими проявлениями заболевания на момент инициации терапии, разделенные на группы по классическим типам СМА: 1, 2, 3 ($n = 81$ (93,1 %)).

Связь оценки DP-3 с другими факторами (возраст дебюта, число копий *SMN2* и др.) оценивалась в отдельных группах пациентов со СМА. Деление пациентов на ФК «лежачий», «сидячий», «ходячий» проведено в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения [10, 39].

Статистический анализ выполняли с применением программного пакета SPSS Statistics v.26.0 (IBM, США). Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$ (в случае апостериорных сравнений — при скорректированном уровне значимости $p_{adj} < 0,05$). Тип распределения количественных переменных оценивали путем анализа частотных гистограмм и с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Количественные переменные описывали с помощью медианы, 25-го и 75-го процентилей, ранговые и категориальные — с помощью абсолютной и относительной частоты. Для сравнения типов СМА между собой и с пред-СМА по субшкалам DP-3 использовали тест Краскела—Уоллиса с апостериорными попарными сравнениями. Для апостериорных сравнений применяли тест Данна, поправку на множественные сравнения проводили методом Бонферрони.

Для оценки связей между субшкалами DP-3, а также их связей с другими ранговыми (число копий гена *SMN2*) или количественными (возраст дебюта, время до начала терапии) переменными проводили корреляционный анализ Спирмена. Для оценки связей субшкал DP-3 с бинарными категориальными переменными (пол, наличие дисфагии и хронической дыхательной недостаточности (ХДН)) применяли тест Манна—Уитни.

Пациентов с наличием и отсутствием снижения балла субшкалы DP-3 сравнивали по количественным переменным с ненормальным распределением и ранговым переменным с помощью теста Манна–Уитни, по категориальным переменным — с помощью теста χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при наличии ограничений к применению теста χ^2).

Результаты

Демографические и клинические характеристики выборки представлены в табл. 1.

Среди 81 пациента с симптомами заболевания (СМА 1–3-го типа) было 46 (56,8 %) девочек и 35 (43,2 %) мальчиков. Медиана возраста на момент дебюта заболевания составила 6,0 [3,0; 8,0] мес, медиана возраста на момент тестирования — 57,0 [37,0; 103,0] мес. Среди 6 пациентов с пред-СМА было 2 (33,3 %) девочки и 4 (66,7 %) мальчика. Медиана возраста на момент тестирования составила 14,0 [13,0; 15,0] мес.

Результаты исследования по всем субшкалам DP-3 представлены на рис. 1. У пациентов с СМА 1–3-го типа

Таблица 1. Характеристики выборки пациентов со спинальной мышечной атрофией

Table 1. Characteristics of the patient cohort with spinal muscular atrophy

Показатель Parameter		Группы СМА, $n = 87$ SMA groups, $n = 87$				Все пациенты All patients $n = 87$ (100 %)
		СМА 1 SMA 1 $n = 43$ (49,4 %)	СМА 2 SMA 2 $n = 29$ (33,3 %)	СМА 3 SMA 3 $n = 9$ (10,3 %)	Пред-СМА Pre-SMA $n = 6$ (6,9 %)	
Пол, n (%) Sex, n (%)	Женский Female	19 (44,2)	20 (69,0)	7 (77,8)	2 (33,3)	48 (55,2)
	Мужской Male	24 (55,8)	9 (31,0)	2 (22,2)	4 (66,7)	39 (44,8)
Возраст на момент дебюта СМА, Ме [Q1; Q3], мес Age at onset of SMA, Me [Q1; Q3], months		3,0 [1,0; 4,0]	7,0 [6,0; 10,0]	15,0 [13,0; 18,0]	—	6,0 [3,0; 8,0]
Число копий гена <i>SMN2</i> , n (%) <i>SMN2</i> gene copy number, n (%)	2	22 (51,2)	2 (6,9)	0	1 (16,7)	25 (28,7)
	3	19 (44,2)	27 (93,1)	9 (100)	5 (83,3)	60 (69,0)
	4	2 (4,7)	0	0	0	2 (2,3)
Вариант терапии, n (%) Treatment option, n (%)	Золгенсма Zolgensma	14 (32,6)	10 (34,5)	0	6 (100)	30 (34,5)
	Рисдиплам Risdiplam	4 (9,3)	7 (24,1)	1 (11,1)	0	12 (13,8)
	Нусинерсен Nusinersen	11 (25,6)	9 (31,0)	8 (88,9)	0	28 (32,2)
	Нусинерсен/золгенсма Nusinersen/zolgensma	7 (16,3)	2 (6,9)	0	0	9 (10,3)
	Рисдиплам/золгенсма Risdiplam/zolgensma	6 (14,0)	1 (3,4)	0	0	7 (8,0)
	Нусинерсен/рисдиплам/золгенсма Nusinersen/risdiplam/zolgensma	1 (2,3)	0	0	0	1 (1,1)

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter		Группы СМА, n = 87 SMA groups, n = 87				Все пациенты All patients n = 87 (100 %)
		СМА 1 SMA 1 n = 43 (49,4 %)	СМА 2 SMA 2 n = 29 (33,3 %)	СМА 3 SMA 3 n = 9 (10,3 %)	Пред-СМА Pre-SMA n = 6 (6,9 %)	
Возраст на момент начала терапии, Ме [Q1; Q3], мес Age at the start of therapy, Me [Q1; Q3], months		10,0 [5,0; 18,0]	41,0 [20,0; 86,0]	90,0 [65,0; 107,0]	2,0 [1,0; 6,0]	18,0 [7,0; 56,0]
Время от дебюта до начала терапии, Ме [Q1; Q3], мес Time from onset to start of therapy, Me [Q1; Q3], months		6,0 [3,0; 13,0]	34,0 [11,0; 75,0]	72,0 [45,0; 83,0]	—	13,0 [6,0; 49,0]
Возраст на момент оценки по DP-3, Ме [Q1; Q3], мес Age at the time of DP-3 assessment, Me [Q1; Q3], months		46,0 [29,0; 67,0]	85,0 [43,0; 122,0]	130,0 [96,0; 139,0]	14,0 [13,0; 15,0]	53,0 [30,0; 96,0]
Хроническая дыхательная недостаточность на момент оценки по DP-3, n (%) Chronic hypoxic respiratory failure at the time of DP-3 assessment, n (%)	Нет No	17 (39,5)	20 (69,0)	8 (88,9)	6 (100)	51 (58,6)
	Да Yes	26 (60,5)	9 (31,0)	1 (11,1)	0	36 (41,4)
Дисфагия на момент оценки по DP-3, n (%) Dysphagia at the time of DP-3 assessment, n (%)	Нет No	29 (67,4)	29 (100)	9 (100)	6 (100)	73 (83,9)
	Да Yes	14 (32,6)	0	0	0	14 (16,1)*
Дизартрия на момент оценки по DP-3, n (%) Dysarthria at the time of DP-3 assessment, n (%)	Нет No	14 (32,6)	21 (72,4)	7 (77,8)	6 (100)	48 (55,2)
	Да Yes	29 (67,4)	8 (27,6)	2 (22,2)	0	39 (44,8)
Функциональный класс на момент оценки по DP-3, n (%) Functional class at the time of DP-3 assessment, n (%)	Лежащий Lying	21 (48,8)	5 (17,2)	0	1 (16,7)	27 (31,0)
	Сидячий Sitting	22 (51,2)	21 (72,4)	5 (55,6)	1 (16,7)	49 (56,3)
	Ходячий Walking	0	3 (10,3)	4 (44,4)	4 (66,7)	11 (12,6)

*8 (9,2 %) пациентов получают частичное/полное питание через гастростому/назогастральный зонд.

Примечание. DP-3 — опросник Developmental Profile 3; СМА — спинальная мышечная атрофия; пред-СМА — предсимптоматическая спинальная мышечная атрофия; СМА 1 — спинальная мышечная атрофия 1-го типа; СМА 2 — спинальная мышечная атрофия 2-го типа; СМА 3 — спинальная мышечная атрофия 3-го типа.

*8 (9.2 %) patients receive partial/full nutrition via gastrostomy/nasogastric tube.

Note. DP-3 — Developmental Profile 3 questionnaire; SMA — spinal muscular atrophy; pre-SMA — presymptomatic spinal muscular atrophy; SMA 1 — spinal muscular atrophy type 1; SMA 2 — spinal muscular atrophy type 2; SMA 3 — spinal muscular atrophy type 3.

заметнее всего страдали сферы двигательных навыков (субшкала «Физическое развитие») и адаптивного поведения (субшкала «Адаптивное поведение»). Двигательные навыки ниже среднего имели 40 (93,0 %) из 43 пациентов со СМА 1-го типа, 26 (89,7 %) из 29 пациентов со СМА 2-го типа и 8 (88,9 %) из 9 пациентов со СМА 3-го типа, что отражает тяжесть основных проявлений заболевания в подгруппе с симптомами СМА. Адаптивное поведение было слабо сформировано у 34 (79,1 %) из 43 пациентов со СМА 1-го типа, 16 (55,2 %) из 29 пациентов со СМА 2-го типа и 7 (77,8 %) из 9 пациентов со СМА 3-го типа.

Нарушения других сфер наблюдались реже. Низкие показатели социально-эмоционального развития имели 17 (39,5 %) из 43 пациентов со СМА 1-го типа, 6 (20,7 %) из 29 пациентов со СМА 2-го типа и 4 (44,4 %) из 9 пациентов со СМА 3-го типа. Ухудшение познавательных способностей отмечалось у 13 (30,2 %) из 43 пациентов со СМА 1-го типа, 3 (10,3 %) из 29 пациентов со СМА 2-го типа и 1 (11,1 %) пациента со СМА 3-го типа. Низкие показатели речи и коммуникации были выявлены у 17 (39,5 %) из 43 пациентов со СМА 1-го типа, 2 (6,9 %) из 29 пациентов со СМА 2-го типа и 1 (11,1 %) пациента со СМА 3-го типа.

В группе пред-СМА по всем исследованным сферам развития отмечалась средняя оценка или выше средней. Двигательные навыки соответствовали возрасту, а 4 (66,7 %) из 6 детей имели двигательные навыки выше среднего.

Пред-СМА отличалась от каждого из 3 типов СМА по оценке двигательных навыков ($p_{adj} < 0,001$) и адаптивного поведения пациентов ($p_{adj} \leq 0,026$), тогда как различия между типами СМА оказались статистически незначимыми. По субшкале «Социально-эмоциональное развитие» значимыми были отличия у пациентов группы пред-СМА от СМА 1-го типа ($p_{adj} = 0,043$), также близки к пороговым оказались отличия группы пред-СМА от СМА 3-го типа ($p_{adj} = 0,093$). Оценка по субшкале «Речь и коммуникация» значимо различалась только между группами СМА 1-го и 2-го типа ($p_{adj} = 0,010$). Различия по субшкале «Познавательная сфера» между сравниваемыми группами не достигли статистической значимости.

Связи субшкал DP-3 между собой и с другими характеристиками оценивали только у пациентов с СМА 1–3-го типа ($n = 81$), поскольку в группе пред-СМА нарушения не выявлены. У пациентов со СМА 1-го типа отмечена прямая корреляция двигательных навыков с адаптивным поведением ($p = 0,001$), у пациентов со СМА 2-го типа – со всеми сферами, кроме коммуникации ($p \leq 0,037$). Таким образом, более тяжелые двигательные нарушения ассоциированы с более низкими показателями в других областях у этих пациентов. В группе СМА 3-го типа связи с двигательными навыками не выявлено.

Определена значимая обратная корреляция отставания развития адаптивной, социально-эмоциональной и познавательной сфер с ФК на момент оценки. У пациентов со СМА 1-го типа были выявлены значимые обратные корреляции ФК с оценками развития социально-эмоциональной и познавательной сфер ($p \leq 0,048$). А у пациентов со СМА 2-го и 3-го типа были выявлены значимые обратные корреляции ФК с оценкой двигательной и социально-эмоциональной сфер ($p \leq 0,001$ и $\leq 0,013$ соответственно). Дети с более низким ФК («лежачие») имели более тяжелую задержку развития в этих сферах.

При анализе рассматриваемых групп пациентов выявлены значимые обратные корреляции в группе пациентов со СМА 1-го типа с социально-эмоциональной, познавательной и коммуникативной сферами ($p \leq 0,034$ для числа копий гена *SMN2*, $p \leq 0,012$ для возраста дебюта). Таким образом, у пациентов с меньшим числом копий гена *SMN2* и более ранним дебютом заболевания эти области страдали сильнее. В группе СМА 2-го и 3-го типа корреляций не выявлено.

Дети с симптомами СМА 1-го типа и дисфагией имели более низкие показатели по всем субшкалам, за исключением двигательных навыков ($p \leq 0,015$). В группах пациентов со СМА 2-го и 3-го типа дисфагии не выявлено, корреляции не исследовались. Дети, страдающие ХДН, демонстрировали снижение показателей по каждой из 5 оцениваемых субшкал ($p \leq 0,009$) в группах СМА 1–3-го типа. В группе СМА 1-го типа хуже были двигательные навыки, адаптивная, социально-эмоциональная, познавательная сферы ($p \leq 0,045$). В группе СМА 2-го типа у пациентов с ХДН больше страдали адаптивная, социально-эмоциональная, познавательная сферы ($p \leq 0,018$). В группе СМА 3-го типа только 1 пациент был с ХДН, связи со снижением в исследованных сферах не выявлено.

Различия между полами не достигли статистической значимости, но у мальчиков речь и коммуникация страдали несколько больше ($p = 0,089$), чем у девочек.

В нашем исследовании оценивались связи субшкал DP-3 со временем от дебюта заболевания до начала терапии. У пациентов со СМА 1-го типа были выявлены значимые прямые корреляции времени до старта терапии с двигательными навыками и оценкой адаптивного поведения ($p \leq 0,012$). Аналогичные связи отмечались в подгруппе СМА 3-го типа ($p \leq 0,048$). У пациентов со СМА 2-го типа наблюдались значимые прямые корреляции времени до старта терапии со всеми субшкалами, за исключением субшкалы «Речь и коммуникация» ($p \leq 0,002$). Иными словами, при любом типе СМА позднее начало терапии (в развернутой стадии заболевания) ассоциировано с более тяжелым поражением двигательной, адаптивной, социально-эмоциональной и когнитивной сфер (более низкими результатами по соответствующим субшкалам DP-3).

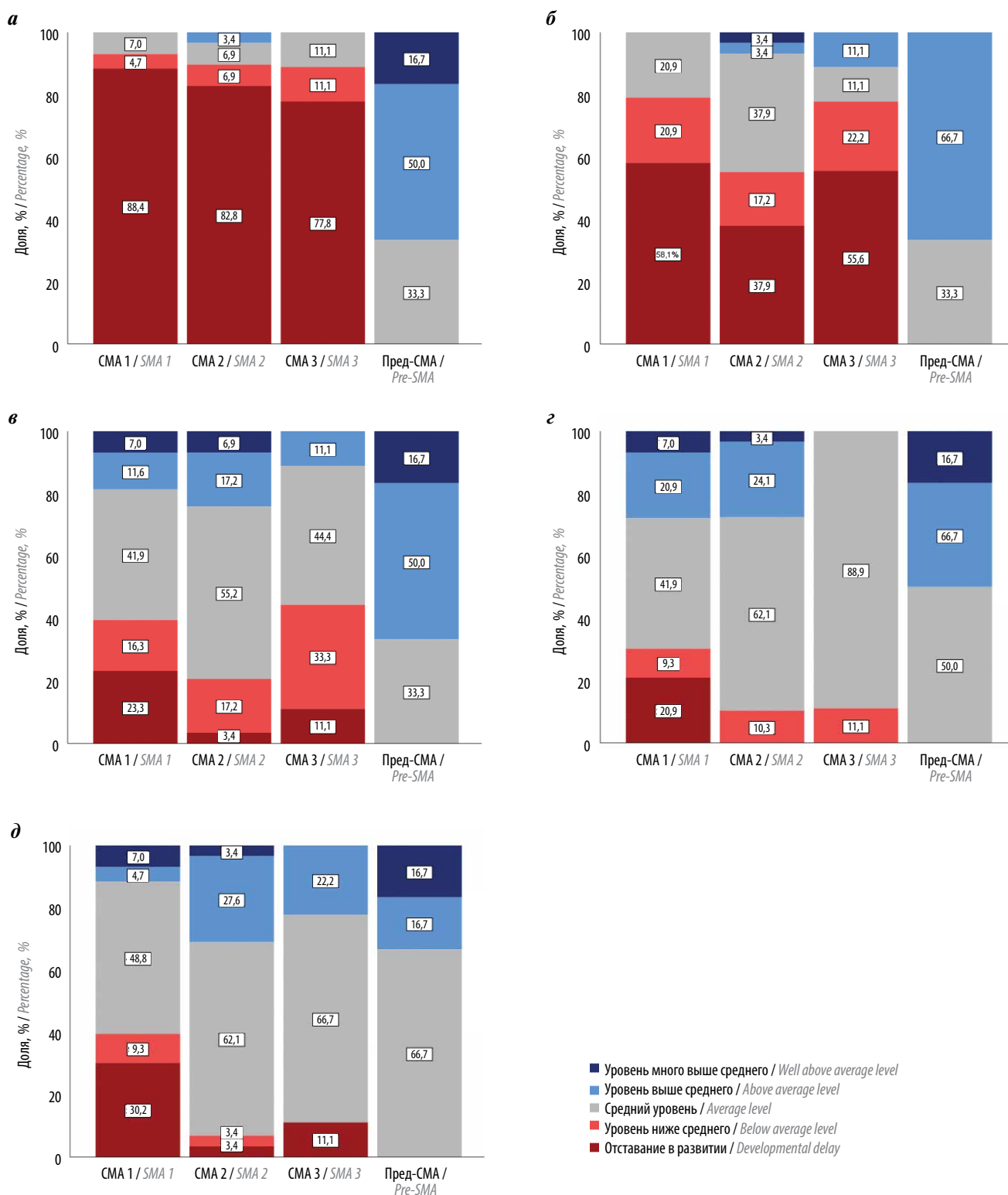


Рис. 1. Результаты оценки по субшкалам опросника Developmental Profile 3 в разных группах пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА): а – субшкала «Физическое развитие»; б – субшкала «Адаптивное поведение»; в – субшкала «Социально-эмоциональное развитие»; г – субшкала «Когнитивное развитие»; д – субшкала «Речь и коммуникация»

Fig. 1. Results of the assessment of Developmental Profile 3 subscales in different spinal muscular atrophy (SMA) groups: а – subscale “Physical development”; б – subscale “Adaptive behavior”; в – subscale “Social emotional development”; г – subscale “Cognitive development”; д – subscale “Communication”

Проводился поиск потенциальных предикторов низких оценок по отдельным субшкалам DP-3. В рамках этого анализа пациентов с низкими и нормальными (средние и выше среднего) оценками сравнивали по следующим показателям: пол, возраст дебюта, время от дебюта до начала терапии, число копий гена *SMN2*, ФК, наличие ХДН и дисфагии на момент оценки по DP-3, наличие снижения показателя двигательного развития (для других субшкал). Показатели, которые значимо различались у пациентов по отдельным субшкалам DP-3, приведены в табл. 2.

У пациентов со СМА 1-го типа каждый из рассматриваемых показателей (за исключением пола) оказал-

ся значимо связан со сниженной оценкой по одной или нескольким сферам развития. Низкие баллы по всем исследованным субшкалам DP-3 были ассоциированы с более ранним дебютом, меньшим числом копий *SMN2*, большим временем от дебюта до начала терапии, более низкими ФК и оценкой двигательных навыков, наличием дисфагии и ХДН. Таким образом, все вышеупомянутые показатели могут рассматриваться в качестве потенциальных предикторов отставания в различных сферах развития при СМА 1-го типа.

У пациентов со СМА 2-го типа ни один из рассматриваемых показателей не был связан с коммуникативными способностями. Вместе с тем низкие баллы

Таблица 2. Отличия пациентов со сниженной оценкой по субшкалам опросника *Developmental Profile 3* от пациентов с высокой или средней оценкой (приведены только различия, которые достигли статистической значимости)

Table 2. Differences between patients with low *Developmental Profile 3* subscale scores and patients with high or average scores (only differences that reached statistical significance are shown)

Субшкала Subscale	СМА 1-го типа* SMA type I*	СМА 2-го типа SMA type 2	СМА 3-го типа SMA type 3
Физическое развитие Physical development	Больше времени от дебюта до старта терапии ($p = 0,040$) Longer time from disease onset to therapy initiation ($p = 0.040$)	Больше времени от дебюта до старта терапии ($p = 0,041$). Чаще более низкий функциональный класс ($p = 0,014$) Longer time from disease onset to therapy initiation ($p = 0.041$). Higher rate of lower functional class ($p = 0.014$)	Нет значимых отличий от пациентов с высокой/средней оценкой по субшкале No significant differences from patients with high/moderate scores on the subscale
Адаптивное поведение Adaptive behavior	Больше времени от дебюта до старта терапии ($p = 0,006$). Чаще хроническая дыхательная недостаточность ($p = 0,001$). Чаще низкая оценка двигательных навыков ($p = 0,007$) Longer time from disease onset to therapy initiation ($p = 0.006$). Higher rate of chronic respiratory failure ($p = 0.001$). Higher rate of low motor skills assessment ($p = 0.007$)	Больше времени от дебюта до старта терапии ($p < 0,001$). Чаще хроническая дыхательная недостаточность ($p = 0,020$) Longer time from disease onset to therapy initiation ($p < 0.001$). Higher rate of chronic respiratory failure ($p = 0.020$)	Нет значимых отличий от пациентов с высокой/средней оценкой по субшкале No significant differences from patients with high/moderate scores on the subscale
Социально-эмоциональное развитие Social emotional development	Чаще меньшее число копий <i>SMN2</i> ($p = 0,007$). Чаще хроническая дыхательная недостаточность ($p = 0,004$). Чаще дисфагия ($p = 0,044$) Higher rate of fewer <i>SMN2</i> copies ($p = 0.007$). Higher rate of chronic respiratory failure ($p = 0.004$). Higher rate of dysphagia ($p = 0.044$)	Более ранний дебют ($p = 0,042$). Больше времени от дебюта до старта терапии ($p = 0,006$) Earlier disease onset ($p = 0.042$). Longer time from disease onset to therapy initiation ($p = 0.006$)	Чаще более низкий функциональный класс ($p = 0,024$) Higher rate of lower functional class ($p = 0.024$)
Когнитивное развитие Cognitive development	Более ранний дебют ($p < 0,001$). Чаще меньшее число копий <i>SMN2</i> ($p = 0,001$). Чаще более низкий функциональный класс ($p = 0,017$). Чаще хроническая дыхательная недостаточность ($p = 0,045$). Чаще дисфагия ($p < 0,001$) Earlier disease onset ($p < 0.001$). Higher rate of fewer <i>SMN2</i> copies ($p = 0.001$). Higher rate of lower functional class ($p = 0.017$). Higher rate of chronic respiratory failure ($p = 0.045$). Higher rate of dysphagia ($p < 0.001$)	Чаще хроническая дыхательная недостаточность ($p = 0,023$) Higher rate of chronic respiratory failure ($p = 0.023$)	Нет значимых отличий от пациентов с высокой/средней оценкой по субшкале No significant differences from patients with high/moderate scores on the subscale

Окончание табл. 2
End of table 2

Субшкала Subscale	СМА 1-го типа* SMA type 1*	СМА 2-го типа SMA type 2	СМА 3-го типа SMA type 3
Речь и коммуникация Communication	Более ранний дебют ($p < 0,001$). Чаше меньшее число копий SMN2 ($p = 0,001$). Чаше хроническая дыхательная недостаточность ($p = 0,026$). Чаше дисфагия ($p = 0,001$). Earlier disease onset ($p < 0,001$). Higher rate of fewer SMN2 copies ($p = 0,001$). Higher rate of chronic respiratory failure ($p = 0,026$). Higher rate of dysphagia ($p = 0,001$)	Нет значимых отличий от пациентов с высокой/средней оценкой по субшкале No significant differences from patients with high/moderate scores on the subscale	Нет значимых отличий от пациентов с высокой/средней оценкой по субшкале No significant differences from patients with high/moderate scores on the subscale

Примечание. СМА — спинальная мышечная атрофия.

*В группе пациентов со спинальной мышечной атрофией 1-го типа дети с ранним началом терапии были младше на момент оценки по шкале Developmental Profile 3. Возможно, на момент тестирования такие дети были слишком малы, чтобы их речь и коммуникацию высоко оценили.

Note. SMA — spinal muscular atrophy.

*In the group SMA 1 separately, children with early therapy were younger at the time of assessment on the Developmental Profile 3 scale. Perhaps, at the time of testing, they were too young for their speech and communication to be highly assessed.

по остальным исследованным субшкалам DP-3 были ассоциированы с более ранним дебютом, бóльшим временем от дебюта до начала терапии, более низким ФК и наличием ХДН. Эти показатели могут рассматриваться в качестве потенциальных предикторов отставания в некоторых сферах развития в случае СМА 2-го типа.

У пациентов со СМА 3-го типа значимой оказалась лишь связь между отставанием в развитии в социально-эмоциональной сфере и более низким ФК на момент оценки по DP-3. Однако какие-то связи могли остаться незамеченными в связи с малой мощностью анализа (подвыборка пациентов СМА 3-го типа включала всего 9 детей).

Обсуждение

Исследование проведено с учетом разделения пациентов на группы с клиническими проявлениями СМА на момент инициации терапии по критериям классической клинической классификации СМА (учитывающей возраст дебюта и максимально достигнутые моторные навыки) и получивших терапию на предсимптоматической стадии. Проведено обследование 81 пациента с симптомами СМА (СМА 1-го типа — 43 пациента, СМА 2-го типа — 29 и СМА 3-го типа — 9 пациентов) и 6 пациентов с пред-СМА (всего 87 пациентов).

Пациенты с клиническими формами заболевания (СМА 1, 2 и 3-го типов) демонстрировали выраженные двигательные нарушения на момент исследования (≥ 89 % обследованных) и имели значительное отставание формирования адаптивного поведения (≥ 55 % обследованных). В группе пациентов со СМА 1-го типа,

помимо двигательных и адаптивных нарушений, была выявлена задержка в развитии социально-эмоциональной (17/43 (40 %) пациентов), познавательной (13/43 (30 %)) и коммуникативной (17/43 (40 %)) сфер. В исследовании обнаружена связь между тяжелыми двигательными нарушениями с несформированностью адаптивной, социально-эмоциональной, когнитивной, коммуникативной сфер у этих пациентов. Дети с более низким ФК («лежачие») имели отставание выше среднего и много выше среднего в развитии адаптивной, социально-эмоциональной и познавательной сфер.

В данной работе определено снижение показателей развития по всем исследованным сферам у пациентов с дисфагией и дыхательной недостаточностью, что может быть связано с хронической гипоксией головного мозга и нутритивным дефицитом [13, 23, 26]. Невозможно достоверно утверждать, является ли задержка развития течением основного заболевания либо следствием обездвиженности и лимитированной социальной активности пациента, ограниченной возможности овладения навыками самообслуживания [15].

При естественном течении СМА возраст дебюта и тяжесть заболевания связаны с числом копий гена SMN2, что подтверждено множественными данными литературы. Пациенты с 2 копиями гена SMN2 чаще соответствуют клинической картине СМА 1-го типа с ранним дебютом и быстрым прогрессированием заболевания [27–31]. В нашем исследовании при оценке двигательной сферы значимой связи оценки с числом копий SMN2 и возрастом дебюта не установлено. Данный результат противоречит клиническим данным, что говорит о том, что двигательная субшкала DP-3 не об-

ладает достаточной чувствительностью, чтобы различить нюансы двигательного развития у пациентов со СМА 1–3-го типов (85 % и более попадают в одну категорию — «отставание»). Подавляющее большинство детей из групп СМА 1–3-го типов — 69 (85,2 %) — в исследовании при оценке двигательных навыков отнесены к категории «отставание» (при этом «много выше среднего» — 0, «выше среднего» — 1 (1,2 %), «средний уровень» — 6 (7,4 %), «ниже среднего» — 5 (6,2 %)). Такая грубая оценка не позволяет выявить связи двигательной субшкалы с числом копий гена *SMN2* и возрастом дебюта. Для анализа двигательного развития пациентов со СМА необходимо использовать специально рекомендованные [40] и адаптированные методы исследования, такие как тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Development, CHOP-INTEND) [41], расширенная шкала оценки моторных функций при СМА больницы Хаммерсмит (The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE) [42], пересмотренный модуль оценки моторных функций верхних конечностей (Revised Upper Limb Module, RULM) [43]. По остальным исследованным субшкалам в нашем исследовании получена статистически значимая связь с числом копий гена *SMN2* и возрастом дебюта заболевания. В нашей работе показано, что пациенты с меньшим числом копий гена *SMN2* и более ранним дебютом заболевания имели отставание развития в адаптивной, социально-эмоциональной, познавательной и коммуникативной сферах.

Известно, что поздно начатое лечение приводит к худшему прогнозу по восстановлению утраченных моторных навыков [44–48]. В нашем исследовании выявлено отрицательное влияние задержки инициации терапии на двигательные навыки и адаптивное поведение. Выявленные значимые прямые корреляции между двигательными навыками и показателями развития адаптивного поведения, социально-эмоциональной и познавательной сфер могут свидетельствовать о вторичном характере этих нарушений. Вероятно, адаптация у детей с тяжелыми двигательными нарушениями, часто лишенных возможности играть, учиться, взаимодействовать со сверстниками, тормозит формирование навыков самообслуживания, коммуникации, социализации и ограничивает доступность развивающих программ. Для пациентов физические ограничения приобретают особую значимость в возрасте 3–6 лет — ключевом периоде социализации, что, вероятно, способствует прогрессированию дезадаптации, эмоциональных, когнитивных и поведенческих расстройств. Отсроченное лечение не только влияет на потерю двигательных функций, но и снижает реабилитационный потенциал через воздействие на адаптивные навыки, социально-эмоциональную, речевую и когнитивную сферы.

В группе пред-СМА не было зафиксировано снижения ни в одной из исследуемых областей. Эта группа достоверно отличалась от всех 3 типов СМА по субшкалам двигательных функций и адаптивного поведения. Отличия по другим исследованным сферам могли остаться невыявленными из-за малой мощности анализа. Следовательно, скрининг новорожденных на СМА и предсимптоматическое лечение могут сохранить и улучшить не только двигательные возможности пациента, но и адаптивную сферу, подчеркивая важность ранней диагностики и этиопатогенетической терапии.

Среди потенциальных предикторов нарушения нервно-психического развития при СМА могут рассматриваться возраст дебюта, генетические факторы (число копий гена *SMN2*) и основные симптомы, подчеркивающие тяжесть заболевания (тяжелые двигательные нарушения, дисфагия, ХДН), а также поздно начатое лечение. Выделить среди них отдельные показатели, оказывающие наибольшее влияние на отставание в той или иной сфере, не представляется возможным, поскольку построение прогностических моделей затрудняется небольшим числом участников исследования и, как следствие, недостаточной мощностью анализа. Тем не менее нормальное (среднее и выше) нервно-психическое развитие пациентов группы пред-СМА позволяет предположить, что начало терапии на предсимптоматической стадии заболевания предотвращает первичные и вторичные осложнения СМА, в том числе и в нервно-психическом развитии.

Предметом данного исследования не являлось изучение влияния конкретного вида терапии на сферы развития, также не оценивалось развитие пациентов в динамике. Эти ограничения не позволяют достоверно оценить вклад этиопатогенетической терапии в формирование адаптивных, эмоциональных, когнитивных и речевых функций. Методика исследования не позволяет установить, являются ли выявленные нарушения первичными (связанными с дефицитом белка SMN) или вторичными (обусловленными двигательными ограничениями или поражением головного мозга при тяжелых дыхательных нарушениях).

Основным ограничением проведенного исследования является небольшой объем выборки пациентов некоторых групп (пред-СМА ($n = 6$), СМА 3-го типа ($n = 9$)), что привело к малой мощности анализа. Из-за этого связи между некоторыми анализируемыми показателями (например, отличие пациентов группы пред-СМА в когнитивной, речевой и эмоциональной сферах от детей с симптомами СМА и др.) могли остаться неподтвержденными.

Важно подчеркнуть, что DP-3 — скрининговый инструмент, охватывающий ключевые сферы нервно-психического развития ребенка, и результат этого исследования не является окончательным диагнозом. Основными преимуществами DP-3 служат возмож-

ность использования у пациентов, имеющих двигательные ограничения, и проведение быстрой оценки нервно-психического развития (двигательной, адаптивной, эмоциональной, коммуникативной, познавательной сфер) у ребенка с рождения до 12 лет. Применение метода, основанного на универсальных возрастных нормативах развития, не требует обязательного введения группы контроля, что также упрощает его использование. Метод включает субшкалу двигательного развития, что позволяет в качестве скрининга оценить наличие отставания в моторном развитии у больных СМА разных ФК («лежачих», «сидячих», «ходячих» [10]), но для достоверной оценки двигательных навыков требуется использование адаптированных специализированных функциональных моторных шкал для оценки эффективности этиопатогенетической терапии СМА [40].

Выводы

В настоящее время течение СМА хоть и стало контролируемым, но в случае инициации лечения на стадии развернутой клинической картины полного купирования клинических проявлений не происходит. Наше исследование показывает наличие адаптивных,

социально-эмоциональных, когнитивных, коммуникативных нарушений у пациентов со СМА. Необходимы разработка единых протоколов для оценки особенностей развития пациентов со СМА (например, адаптация тестов, не требующих моторных навыков) и раннее выявление перечисленных выше нарушений. Результаты исследования подчеркивают необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению СМА, объединяющего этиопатогенетическую терапию, физическую реабилитацию и использование адаптированных методик обучения, когнитивно-поведенческую коррекцию, психолого-педагогическую, логопедическую реабилитацию, особенно для пациентов с ограничением движений, дыхательной недостаточностью, нарушением глотания и дизартрией.

Ранняя диагностика СМА благодаря неонатальному скринингу и инициация этиопатогенетической терапии на предсимптоматической стадии обеспечат профилактику основных проявлений СМА, в том числе и когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений, что может стать ключом не только к развитию моторных навыков, но и к улучшению качества жизни пациентов благодаря сохранению их познавательного и социального потенциала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. D'Amico A., Mercuri E., Tiziano F.D. et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:71. DOI: 10.1186/1750-1172-6-71
2. Wishart T.M., Huang J.P., Murray L.M. et al. SMN deficiency disrupts brain development in a mouse model of severe spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2010;19(21):4216–28. DOI: 10.1093/hmg/ddq340
3. 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):126–38. DOI: 10.1128/MCB.06077-11
4. Ling K.K., Lin M.Y., Zingg B. et al. Synaptic defects in the spinal and neuromuscular circuitry in a mouse model of spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2010;5(11):e15457. DOI: 10.1371/journal.pone.0015457
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Рисдиплам. Регистрационный номер ЛП-006602. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=914f5329-4619-411d-952b-1e5f05b91243. Instructions for medical use of the drug Risdiplam. Registration number LP-006602. (In Russ.). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=914f5329-4619-411d-952b-1e5f05b91243. (In Russ.).
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нусинерсен. Регистрационный номер ЛП-(005730) Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=898d0ebf-292c-4e82-8a88-e7027e1ee392. Instructions for medical use of the drug Nusinersen. Registration number LP-(005730). (In Russ.). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=898d0ebf-292c-4e82-8a88-e7027e1ee392. (In Russ.).
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Онасемноген абепаровека. Регистрационный номер ЛП-(001462)-(ПГ-РУ). Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ec6cd7e2-6be5-4d03-8a71-9cca5b2e8cc7. Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ec6cd7e2-6be5-4d03-8a71-9cca5b2e8cc7. Instructions for medical use of the drug Onasemnogene Apeparovector. Registration number LP-(001462)-(RG-RU). Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ec6cd7e2-6be5-4d03-8a71-9cca5b2e8cc7. (In Russ.).
8. Wirth B., Karakaya M., Kye M.J. et al. Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: From phenotype to genotype to therapy, and what comes next. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2020;21:231–61. DOI: 10.1146/annurev-genom-102319-103602
9. Tizzano E.F., Finkel R.S. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscul Disord* 2017;27(10):883–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.05.011
10. Папина Ю.О., Мельник Е.А., Белоусова Е.Д. и др. Определение критериев функционального класса у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q. *Нервно-мышечные болезни* 2024;14(4):58–70. DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-4-58-70
11. Papina Yu.O., Melnik E.A., Belousova E.D. et al. Functional class criteria identification in patients with spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(4):58–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-4-58-70
12. Motyl A.A.L., Gillingwater T.H. Timing is everything: Clinical evidence supports pre-symptomatic treatment for spinal muscular atrophy. *Cell Rep Med* 2022;3(8):100725. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100725
13. Vill K., Schwartz O., Blaschek A. et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: Clinical results after 2 years. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):153. DOI: 10.1186/s13023-021-01783-8
14. Masson R, Brusa C, Scoto M. et al. Brain, cognition, and language development in spinal muscular atrophy type I: A scoping review. *Dev Med Child Neurol* 2021;63(5):527–36. DOI: 10.1111/dmcn.14798

14. Haché M., Swoboda K.J., Sethna N. et al. Intrathecal injections in children with spinal muscular atrophy: Nusinersen clinical trial experience. *J Child Neurol* 2016;31(7):899–906. DOI: 10.1177/0883073815627882
15. Zappa G., LoMauro A., Baranello G. et al. Intellectual abilities, language comprehension, speech, and motor function in children with spinal muscular atrophy type 1. *J Neurodev Disord* 2021;13(1):9. DOI: 10.1186/s11689-021-09355-4
16. Ball L.J., Chavez S., Perez G. et al. Communication skills among children with spinal muscular atrophy type 1: A parent survey. *Assist Technol* 2021;33(1):38–48. DOI: 10.1080/10400435.2019.1586788
17. Mix L., Schreiber-Katz O., Wurster C.D. et al. Executive function is inversely correlated with physical function: the cognitive profile of adult spinal muscular atrophy (SMA). *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):10. DOI: 10.1186/s13023-020-01661-9
18. Kizina K., Akkaya Y., Jokisch D. et al. Cognitive impairment in adult patients with 5q-associated spinal muscular atrophy. *Brain Sci* 2021;11(9):1184. DOI: 10.3390/brainsci11091184
19. Von Gontard A., Zerres K., Backes M. et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2002;12(2):130–6. DOI: 10.1016/S0960-8966(01)00274-7
20. Giannotta G., Ruggiero M., De Rinaldis M. et al. Exploring variability in cognitive functioning in patients with spinal muscular atrophy: A scoping review. *Neurol Sci* 2024;45(8):3699–710. DOI: 10.1007/s10072-024-07503-x
21. Akodad S., De Smedt D., Bajiot S. et al. Cognition and communication in patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Heliyon* 2024;10(13):e33677. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33677
22. Yang H., Yang J., Xue Y. et al. Cognitive impairment in children with 5q-associated spinal muscular atrophy type 1: Two case reports and the review of the literature. *Front Pediatr* 2024;12:1407341. DOI: 10.3389/fped.2024.1407341
23. Steffens P., Weiss D., Perez A. et al. Cognitive function in SMA patients with 2 or 3 SMN2 copies treated with SMN-modifying or gene addition therapy during the first year of life. *Eur J Paediatr Neurol* 2024;51:17–23. DOI: 10.1016/j.ejpn.2024.05.002
24. Polido G.J., de Miranda M.M.V., Carvas N. et al. Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Dement Neuropsychol* 2019;13(4):436–43. DOI: 10.1590/1980-57642018dn13-040011
25. Pane M., Palermo C., Messina S. et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. *Neuromuscul Disord* 2018;28(7):582–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.05.010
26. Ngawa M., Dal Farra F., Marinescu A.D. et al. Longitudinal developmental profile of newborns and toddlers treated for spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:17562864231154335. DOI: 10.1177/17562864231154335
27. Cuscó I., Bernal S., Blasco-Pérez L. et al. Practical guidelines to manage discordant situations of *SMN2* copy number in patients with spinal muscular atrophy. *Neurol Genet* 2020;6(6):e530. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000530
28. Calucho M., Bernal S., Alias L. et al. Correlation between SMA type and *SMN2* copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):208–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.01.003
29. Abiusi E., Costa-Roger M., Bertini E.S. et al. 270th ENMC International Workshop: Consensus for *SMN2* genetic analysis in SMA patients 10–12 March, 2023, Hoofddorp, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2024;34:114–22. DOI: 10.1016/j.nmd.2023.12.008
30. Rouzier C., Chaussonot A., Paquis-Flucklinger V. Molecular diagnosis and genetic counseling for spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr* 2020;27(7S):7S9–14. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30270-0
31. Ахьямова М.А., Шагина О.А., Поляков А.В. Факторы, модифицирующие течение спинальной мышечной атрофии 5q. *Нервно-мышечные болезни* 2023;13(4):62–73. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-62-73
- Akhkiamova M.A., Shchagina O.A., Polyakov A.V. Factors modifying the course of spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):62–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-62-73
32. Hoskens J., Klingels K., Smits-Engelsman B. Validity and cross-cultural differences of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition in typically developing infants. *Early Hum Dev* 2018;125:17–25. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2018.07.002
33. Kölbel H., Kopka M., Modler L. et al. Impaired neurodevelopment in children with 5q-SMA – 2 years after newborn screening. *J Neuromuscul Dis* 2024;11(1):143–51. DOI: 10.3233/JND-230136
34. Bremner D., McTaggart B., Saklofske D. et al. WISC-IV GAI and CPI in psychoeducational assessment. *Can J Sch Psychol* 2011;26(3):209–19. DOI: 10.1177/0829573511419090
35. Soliman R., Rashed H.R., Moustafa R.R. et al. Egyptian adaptation and validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioral Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS-EG). *Neurol Sci* 2023;44(6):1871–80. DOI: 10.1007/s10072-023-06639-6
36. Osmanovic A., Wieselmann G., Mix L. et al. Cognitive performance of patients with adult 5q-spinal muscular atrophy and with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Sci* 2020;11(1):8. DOI: 10.3390/brainsci11010008
37. Vidovic M., Freigang M., Aust E. et al. Cognitive performance of adult patients with SMA before and after treatment initiation with nusinersen. *BMC Neurol* 2023;23(1):216. DOI: 10.1186/s12883-023-03261-z
38. Alpern G.D. Developmental Profile 3, DP-3 Manual. Los Angeles: Western Psychological Services, 2009. P. 195.
39. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:86–95. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x
40. Клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Дети». 2023–2025. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593_3.
- Clinical recommendations “Proximal spinal muscular atrophy 5q. Children”. 2023–2025. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593_3. (In Russ.).
41. Glanzman A.M., McDermott M.P., Montes J. et al. Validation of the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther* 2011;23(4):322–6. DOI: 10.1097/PEP.0b013e3182351f04
42. Pera M.C., Coratti G., Forcina N. et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol* 2017;17(1):39. DOI: 10.1186/s12883-017-0790-9
43. 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):869–74. DOI: 10.1002/mus.25430
44. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T. et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1723–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752
45. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F. et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy: The phase III SPRINT trial. *Nat Med* 2022;28(7):1390–7. DOI: 10.1038/s41591-022-01867-3
46. Glascock J., Sampson J., Haidet-Phillips A. et al. Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(2):145–58. DOI: 10.3233/JND-180304
47. Dangouloff T., Vrščaj E., Servais L. et al. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord* 2021;31(6):574–82. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.03.007
48. Coratti G., Cutrona C., Pera M.C. et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with nusinersen: A critical review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):430. DOI: 10.1186/s13023-021-02065-z

Вклад авторов

Ю.О. Папина: обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание статьи, формулирование выводов;
 Н.Н. Заваденко: редактирование статьи, формулирование выводов;
 С.Б. Артемьева: координация исследования, обзор публикаций по теме статьи, формулирование выводов;
 И.А. Бердалина: анализ полученных данных;
 Е.А. Мельник, Д.В. Влодавец: редактирование статьи, анализ полученных данных, формулирование выводов.

Authors' contributions

Yu.O. Papina: review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the data, writing the article, conclusions;
 N.N. Zavadenko: editing the article, conclusions;
 S.B. Artemyeva: coordination of the study, review of publications on the topic of the article, conclusions;
 I.A. Beraldina: analysis of the received data;
 E.A. Melnik, D.V. Vlodavets: editing the article, analyzing the data obtained, conclusions.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.О. Папина / Yu.O. Papina: <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855>
 Н.Н. Заваденко / N.N. Zavadenko: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>
 Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>
 С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>
 И.А. Бердалина / I.A. Beraldina: <https://orcid.org/0009-0001-8707-180X>
 Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 226 от 20.02.2023). От всех законных представителей пациентов получено письменное информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 226 dated 20 February 2023). All legal representatives of patients signed written informed consent for the participation of children in the study.

Статья поступила: 17.02.2025. **Принята к публикации:** 13.03.2025. **Опубликована онлайн:** 29.04.2025.

Article submitted: 17.02.2025. **Accepted for publication:** 13.03.2025. **Published online:** 29.04.2025.