

Коморбидная патология у детей со спинальной мышечной атрофией II–III типов на фоне приобретенных деформаций костей скелета

В.В. Евреинов, Е.А. Разноглядова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, Россия

Comorbid pathology in children with type II–III spinal muscular atrophy on the background of acquired deformities of the skeleton bones

V.V. Evreinov, E.A. Raznoglyadova

National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, Kurgan, Russia

Спинальная мышечная атрофия — тяжелое генетическое заболевание, связанное с нарушением синтеза белка SMN и дегенерацией альфа-моторных нейронов в спинном мозге. Развивающиеся нейрогенный кифосколиоз и деформация грудной клетки на фоне симметричной мышечной гипотонии резко ограничивают активность пациентов, усугубляют течение сопутствующих заболеваний.

Цель исследования. Определить коморбидный фон у детей со спинальной мышечной атрофией II–III типов, проходивших стационарное лечение по поводу приобретенных деформаций костей скелета.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных за период с 2017 по 2021 г. на основании медицинской документации 31 ребенка. В исследуемую группу вошли 10 девочек и 21 мальчик; 16 детей имели II тип и 15 детей — III тип спинальной мышечной атрофии. Оценивали сопутствующую патологию, неврологический статус, показатели гемодинамики, данные эхокардиографии, спирометрии, лабораторных исследований.

Результаты. В нашем исследовании сопутствующая патология была связана с нутритивным статусом (19% пациентов с избыточной массой тела, 29% с недостаточной), задержкой психического развития (3%), гастроэзофагальной рефлюксной болезнью (19%), заболеваниями ЛОР-органов (16%), глаз (19%), сердца и легких (93%). Применение неинвазивной вентиляции легких по жизненным показаниям требовалось 61% детей, откашливателя — 71%. Зарегистрированы ограничения двигательных возможностей на основании шкал HFMSE и GMFCS, дисфагия на основании шкалы EDACS. В биохимическом анализе крови выявлен низкий уровень креатинина.

Заключение. Пациентам со спинальной мышечной атрофией требуется междисциплинарный подход в диагностике, лечении и реабилитации. Применение объективных оценочных шкал, инструментальных и лабораторных методов исследования позволяют проводить всесторонний анализ потенциала детей со спинальной мышечной атрофией, подбирать эффективные, ориентированные на семью схемы терапии. Оценка сывороточного креатинина в качестве биомаркера тяжести денервации мышц дает возможность мониторировать прогрессирование спинальной мышечной атрофии и прогнозировать ответ на лечение.

Ключевые слова: дети, спинальная мышечная атрофия, детский возраст, коморбидная патология, деформация костей скелета.

Для цитирования: Евреинов В.В., Разноглядова Е.А. Коморбидная патология у детей со спинальной мышечной атрофией II–III типов на фоне приобретенных деформаций костей скелета. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2022; 67:(6): 58–62. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-58-62

Spinal muscular atrophy (SMA) is a severe genetic disease associated with impaired SMN protein synthesis and degeneration of alpha motor neurons in the spinal cord. Developing neurogenic kyphoscoliosis and deformity of the chest against the background of symmetrical muscular hypotension sharply limit the activity of patients, worsening the concomitant diseases.

Purpose. The study aims at determining the comorbid background of children with type II–III spinal muscular atrophy who underwent inpatient treatment for acquired skeletal bone deformities.

Material and methods. A retrospective analysis of the data was carried out for the period from 2017 to 2021 based on the medical records of 31 children. The study group included 10 girls and 21 boys; 16 children were with type II and 15 — with type III spinal muscular atrophy. The following were assessed: comorbidity, neurological status, hemodynamic parameters, echocardiography, spirometry, laboratory research data.

Results. In our study, comorbidity was associated with nutritional status (19% of patients overweight, 29% underweight), mental retardation (3%), gastroesophageal reflux disease (19%), diseases of the ENT organs (16%), eyes (19%), heart and lungs (93%). For health reasons, 61% of children required the use of non-invasive ventilation, and 71% of insufflator-aspirators. Limited motor abilities were registered based on the HFMSE and GMFCS scales, dysphagia based on the EDACS scale. A biochemical blood test revealed a low level of creatinine.

Conclusion. Patients with spinal muscular atrophy require multidisciplinary care in diagnosis, treatment and rehabilitation. The use of objective rating scales, instrumental and laboratory methods of examination allow for a comprehensive analysis of the potential of children with spinal muscular atrophy, to select effective, family-oriented treatment regimens. Serum creatinine as a biomarker for the severity of muscle denervation makes it possible to monitor the progression of spinal muscular atrophy and predict response to treatment.

Key words: children, spinal muscular atrophy, childhood, comorbid pathology, skeletal deformity.

For citation: Evreinov V.V., Raznoglyadova E.A. Comorbid pathology in children with type II–III spinal muscular atrophy on the background of acquired deformities of the skeleton bones. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2022; 67:(6): 58–62 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-58-62

Спинальная мышечная атрофия — тяжелое генетическое заболевание, связанное с нарушением синтеза белка SMN (белка выживаемости двигательных мотонейронов) и дегенерацией альфа-мотонейронов в спинном мозге [1]. Распространенность патологии составляет 1 случай на 11 тыс. живорожденных детей [2]. К основным проявлениям спинальной мышечной атрофии относятся симметричная гипотония мышц конечностей, слабость дыхательной и бульбарной мускулатуры [3]. Частыми ортопедическими осложнениями на этом фоне являются нейрогенный кифосколиоз и деформация грудной клетки, которые резко ограничивают активность пациентов, усугубляют течение сопутствующих заболеваний [4, 5].

Раннее вовлечение в процесс межреберной мускулатуры при относительно сохранной функции диафрагмы приводит к вентиляционным нарушениям в легких по рестриктивному типу, а также ослаблению кашлевого толчка и нарушению эвакуации бронхиального секрета [1, 6]. На фоне легочной патологии и искривления позвоночника создаются условия для перегрузки правого желудочка, повышения давления в малом круге кровообращения, снижения фракции выброса, ремоделирования сердца и развития дилатационной кардиомиопатии [7, 8]. Помимо нарушения сократительной функции миокарда, у пациентов с генетически подтвержденной спинальной мышечной атрофией диагностируются врожденные сердечные аномалии [9].

Снижение уровня белка SMN также отражается и на работе печени. С одной стороны, это могут быть нарушения метаболизма жирных кислот, исход которых — стеатогепатоз, жировая дистрофия, цирроз [10, 11]. С другой стороны — дефекты обмена железа, приводящие к накоплению его в гепатоцитах, дегенеративным изменениям в печеночной паренхиме и прогрессирующему фиброзу [12]. Сбой синтеза белка на этом фоне может отразиться на системе гемостаза в виде увеличения протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, снижения активности фактора VII, фактора Виллебранда, нарушения адгезии тромбоцитов. Расстройство каскадов реакций внешнего и внутреннего путей свертывания крови способствует интраоперационному кровотечению, дренажной или раневой кровопотере в раннем послеоперационном периоде [13].

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Евреинов Вадим Викторович — к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. академика Г.И. Илизарова, ORCID: 0000-0002-0964-2718 e-mail: Evreinov2020@mail.ru

Разногладова Елена Александровна — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. академика Г.И. Илизарова, ORCID: 0000-0002-6266-9565. 640014 Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6

Таким образом спинальная мышечная атрофия не ограничивается патологией двигательных нейронов в спинном мозге. Соматические, неврологические и ортопедические расстройства определяют тяжесть состояния таких пациентов и дополняют общую клиническую картину.

Цель исследования: определить коморбидный фон у детей со спинальной мышечной атрофией II–III типов, проходивших стационарное лечение по поводу приобретенных деформаций костей скелета.

Характеристика детей и методы исследования

Ретроспективный анализ данных проводили на основании медицинской документации 31 ребенка, получавших стационарное лечение по поводу приобретенной ортопедической патологии. Извлечение архивных материалов осуществляли за период с 2017 по 2021 г. Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ ТО им. академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Критерии для извлечения данных: возраст от 6 до 17 лет; спинальная мышечная атрофия II–III типа; нейрогенный кифосколиоз, деформация грудной клетки, контрактуры крупных суставов нижних конечностей.

В исследуемую группу вошли 10 девочек и 21 мальчик. II тип спинальной мышечной атрофии был у 16 (51%) детей, III тип — у 15 (49%). Медиана возраста и межквартильный интервал [Q1; Q3] составила 9 [8; 10] лет, средняя масса тела (стандартное отклонение — СО) — 31 (11) кг. Возраст, в котором манифестировала спинальная мышечная атрофия, составил 11 [5; 11] мес с момента рождения. У 12 (39%) пациентов заболевание началось с мышечной слабости, у 13 (42%) — с прогрессирующего кифосколиоза, у 4 (13%) — с деформации стоп, контрактур тазобедренных и коленных суставов, а у 2 (6%) — с сочетанной патологией осевого скелета и нижних конечностей.

Оценивались следующие аспекты: наличие сопутствующей патологии; неврологический статус; данные лабораторных и инструментальных исследований: параметры гемодинамики — среднее артериальное давление (АДср.), частота сердечных сокращений (ЧСС); данные эхокардиографии, спирометрии, общего и биохимического анализов крови, коагулограммы.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Stat Plus 7. При подчинении числовых значений критериям гауссовского распределения (Колмогорова–Смирнова/Лиллифорса) количественные признаки описывали с помощью среднего значения и его стандартного отклонения ($M \pm m$). В случаях, когда оцениваемые показатели не отвечали параметрам нормального распределения, рассчитывали медиану и межквартильный интервал [Q1; Q3]. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения и проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Результаты

В нашем исследовании сопутствующая патология была связана с нутритивным статусом у 6 (19%) пациентов с избыточной массой тела и у 9 (29%) — с дефицитом; с задержкой психического развития в 1 (3%) случае, с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью у 6 (19%) пациентов, с заболеваниями ЛОР-органов — у 5 (16%), глаз — у 6 (19%), сердца и легких — у 29 (93%). Применение респираторной поддержки (неинвазивная вентиляция легких) по жизненным показаниям требовалось у 19 (61%) детей, откашливателя — у 22 (7%).

На основании шкалы MRC (Medical Research Council Weakness Scale) у больных со спинальной мышечной атрофией выявлена выраженная прогрессирующая мышечная слабость, в нижних конечностях — в большей степени, чем в верхних. Зарегистрированы ограничения двигательных возможностей на основании расширенной шкалы больницы Хаммерсмит HFMSE (Hammersmith Function Motor Scale Expanded) и шкалы GMFCS (Gross Motor Function Classification System). Причем 19% пациентов не способны были удерживать голову, а 61% не могли сидеть и передвигаться без посторонней помощи. У 16% пациентов на основании шкалы EDACS (Eating and Drinking Ability Classification System) диагностирована дисфагия [14–16] (табл. 1).

Среднее артериальное давление, измеренное у пациентов при поступлении в стационар, равнялось 80 ± 10 мм рт.ст. и соответствовало возрастной норме. На электрокардиограмме в покое регистрировался

синусовый ритм, а среднее значение ЧСС составило 104 ± 17 уд/мин. По данным эхокардиографии признаков врожденных пороков не выявлено, размеры камер сердца и сосудов находились в пределах возрастной нормы, сократительная функция миокарда была не нарушена (табл. 2). При анализе функции внешнего дыхания у детей со спинальной мышечной атрофией зарегистрированы выраженные рестриктивные поражения легких (см. табл. 2).

Гематологические исследования не выявили отклонений от возрастной нормы. Все показатели находились в пределах референсного диапазона, а их средние значения составили: лейкоциты $(6,7 \pm 1,9) \cdot 10^9/\text{л}$, гематокрит 39 [38; 40] %, эритроциты $4,6 [4,3; 4,8] \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 130 ± 8 г/л, тромбоциты $(295 \pm 71) \cdot 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови выявлен низкий уровень креатинина, который был меньше нижней границы физиологической нормы, тогда как остальные показатели соответствовали референсным значениям. Отклонений в коагулограмме не зарегистрировано (табл. 3).

Обсуждение

Выявленные отклонения в пищевом статусе у 48% пациентов согласуются с данными доступной литературы. Контрактуры височно-нижнечелюстных суставов, поражение мотонейронов, иннервирующих бульбарную мускулатуру, приводят к нарушению жевания, атрофии языка, дисфагии. Дезорганизация акта приема пищи, утрата способности самостоятельно удерживать голову увеличивают время кормления, служат причиной недоедания и способствуют

Таблица 1. Показатели неврологического статуса обследуемых пациентов (n=31)

Table 1. Indicators of the neurological status of the subjects (n=31)

Мышечная сила (MRC), медиана [Q1; Q3]		Шкала HFMSE, медиана [Q1; Q3]	Шкала EDACS, n (%)			Шкала GMFCS, n (%)			
Руки	Ноги		I	II	III	II	III	IV	V
2 [2; 3]	1 [1; 2]	3 [2; 6]	26 (84)	3 (10)	2 (6)	2 (7)	10 (32)	13 (42)	6 (19)

Таблица 2. Показатели спирометрии и эхокардиографии обследуемых пациентов (n=31)

Table 2. Indicators of spirometry and echocardiography

Метод исследования	Показатель																
Спирометрия	ЖЕЛ, л	% от N	ФЖЕЛ, л	% от N	ОФВ ₁ , л	% от N	Индекс Тиффно	% от N	МОС ₇₅ , л/с	% от N	МОС ₅₀ , л/с	% от N	МОС ₂₅ , л/с	% от N			
	1,3	58	1,3	60	1	51	84	85	0,8	55	1,6	62	2,2	54			
	(0,6)	(19)	(0,6)	(28)	(0,5)	(22)	[63; 93]	[63; 99]	(0,3)	(21)	(0,4)	(16)	(0,6)	(16)			
Эхокардио-графия	Показатель																
	Левый желудочек							МЖП, мм	ПЖ, мм	ЛП, мм	АО, мм	ЛА, мм					
	КДР, мм	КСР, мм	ЗСЛЖ, мм	ФВ, %	КДО, мл	КСО, мл	УО, мл										
	36	22	7	68	57	17	40						7	16	24	18	18
	(5)	(4)	(1)	(5)	(16)	(5)	(11)						[6; 7]	(2)	(4)	[17; 21]	(3)

Таблица 3. Данные лабораторных исследований у обследуемых пациентов (n=31)

Table 3. Laboratory data

Биохимический анализ крови						Коагулограмма				
Общий белок, г/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Билирубин общий, мкмоль/л	АсАТ, ед/л	АлАТ, ед/л	АЧТВ, с	ПТВ с	ТВ, с	Фибриноген, г/л	ПТИ, %
72 [67; 75]	25 [21; 33]	4 [3; 5]	6 [5; 8]	22 [18; 26]	12 [9; 16]	33,7 [4,6]	13 [11,6; 13,5]	16,2 [15; 20,1]	3,3 [2,9; 3,8]	96,2 (15,4)

развитию белково-энергетической недостаточности [16–18]. В то же время атрофия мышц, ограниченная двигательная активность пациентов, избыточное кормление при меньшей энергетической потребности создают условия для ожирения [2, 17].

Выраженный нейрогенный кифосколиоз у пациентов со спинальной мышечной атрофией часто оказывает вторичное воздействие на желудочно-кишечный тракт, способствуя повышению внутрибрюшного давления, формированию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, растяжению пищеводного сфинктера и развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рефлюкс-эзофагит на фоне бульбарной недостаточности может приводить к аспирации, ателектазу легких и рецидивирующим пневмониям [19]. В сформированной нами выборке гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь диагностирована у 19% больных, заболевание проявлялось абдоминальными болями, вздутием, изжогой, отрыжкой и плохо поддавалось медикаментозной терапии [19].

Легочная патология служит основной причиной смертности пациентов со спинальной мышечной атрофией. На фоне прогрессирующей слабости межреберной мускулатуры создаются условия для развития парадоксального дыхания. Менее подверженная патологическому процессу диафрагма становится основной инспираторной мышцей, при этом резко снижается дыхательный объем, а в перспективе формируется колоколообразная деформация грудной клетки [16, 20]. Результаты нашего исследования по частоте применения неинвазивной искусственной вентиляции легких (у 61% пациентов), инсультатор-аспираторов (у 71% пациентов) подтверждают тяжесть респираторной недостаточности и сопоставимы с данными литературы [1, 6].

Анализ медицинской документации позволил выявить синусовую тахикардию у 93% детей со спинальной мышечной атрофией, при этом врожденных или приобретенных структурных изменений по эхокардиографии зарегистрировано не было [21]. Вероятно, это связано с генетически обусловленным нарушением распределения цитоскелетных компонентов в кардиомиоците и асинхронии мышечных волокон, влиянием вегетативной нервной системы на ритм, исходной гиповолемией; однако статистическая мощность исследования мала и не позволяет подтвердить ту или иную гипотезу [22].

В нашей работе неврологический статус пациентов соответствовал классическому описанию заболевания и характеризовался атрофией поперечнополосатой мускулатуры проксимальных отделов конечностей, симметричным вялым параличом, снижением или отсутствием сухожильных рефлексов. Большинство детей не способны были самостоятельно сидеть, удерживать голову, переворачиваться и передвигаться без посторонней помощи. Вовлеченность в патологический процесс мотонейронов на разных уровнях подтверждается выявленной дисфагией у 16% больных, нарушением зрения у 19% [1]. Исследование подтвердило возможность задержки психомоторного развития у 3% детей со спинальной мышечной атрофией, тогда как когнитивные нарушения не зарегистрированы, что согласуется с мнением других авторов об обучаемости этих пациентов [21].

Выявленные низкие уровни креатинина служат показателем распространенности патологического процесса при спинальной мышечной атрофии, характеризуют активность метаболизма в миоцитах, косвенно отражают объем мышечной массы и сопоставимы с данными, опубликованными R.R. Alves и соавт. (2020) [23] — 18–44 мкмоль/л. На основании работ M. Freigang и соавт. (2021) [24], M.G. Pino и соавт. (2021) [25] уровень креатинина в сыворотке крови предложено использовать в качестве биомаркера прогрессирующей денервации и атрофии скелетной мускулатуры при нейромышечных заболеваниях [23–25].

Выводы

- Пациентам со спинальной мышечной атрофией требуется междисциплинарный подход в диагностике, лечении и реабилитации.
- Применение объективных оценочных шкал, инструментальных и лабораторных методов исследования позволяет проводить всесторонний анализ потенциала детей со спинальной мышечной атрофией, подбирать эффективные, ориентированные на семью схемы терапии.
- Оценка уровня креатинина в сыворотке крови в качестве биомаркера тяжести денервации мышц дает возможность мониторировать прогрессирование спинальной мышечной атрофии и прогнозировать ответ на лечение.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* 2015; 33(4): 831–846. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.004
2. Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F., Wirth B., Montes J., Main M. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(2): 103–115. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005
3. Wirth B., Karakaya M., Kye M.J., Mendoza-Ferreira N. 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: 231–261. DOI: 10.1146/annurev-genom-102319-103602
4. Vu-Han T.L., Reisener M.J., Putzier M., Pumberger M. Scoliosis in spinal muscular atrophy. *Orthopade* 2021; 50(8): 657–663. DOI: 10.1007/s00132-021-04131-7
5. Salazar R., Montes J., Young S.D., McDermott M.P., Martens W., Pasternak A. et al. Quantitative evaluation of lower extremity joint contractures in spinal muscular atrophy: implications for motor function. *Pediatr Phys Ther* 2018; 30(3): 209–215. DOI: 10.1097/PEP.0000000000000515
6. Guo W.H., Cao L., Chang L. Clinical characteristics of non-invasive ventilation treatment in children with spinal muscular atrophy and sleep disordered breathing. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2019; 257(10): 792–796. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.10.012
7. Грознова О.С., Руденская Г.Е., Адян Т.А., Харламов Д.А. Поражение сердца при наследственных нервно-мышечных заболеваниях у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2014; 2: 35–42. [Groznova O.S., Rudenskaya G.E., Adyan T.A., Kharlamov D.A. Cardiac lesion in children with inherited neuromuscular diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2014; 59(2): 35–42. (in Russ.)]
8. Maxwell G.K., Szunyogova E., Shorrock H.K., Gillingwater T.H., Parson S.H. Developmental and degenerative cardiac defects in the Taiwanese mouse model of severe spinal muscular atrophy. *J Anat* 2018; 232(6): 965–978. DOI: 10.1111/joa.12793
9. Wijngaarde C.A., Blank A.C., Stam M., Wadman R.I., Berg L.H., Pol W.L. Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 67. DOI: 10.1186/s13023-017-0613-5
10. Deguise M.O., Chehade L., Kothary R. Metabolic dysfunction in spinal muscular atrophy. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 5913. DOI: 10.3390/ijms22115913
11. Deguise M.O., Baranello G., Mastella C., Beauvais A., Michaud J., Leone A. et al. Abnormal fatty acid metabolism is a core component of spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6(8): 1519–1532. DOI: 10.1002/acn3.50855
12. Szunyogova E., Zhou H., Maxwell G.K., Powis R.A., Muntoni F., Gillingwater T.H. et al. Survival Motor Neuron (SMN) protein is required for normal mouse liver development. *Scientific Reports* 2016; 6: 34635. DOI: 10.1038/srep34635
13. Wijngaarde C.A., Huisman A., Wadman R.I., Cuppen I., Stam M., Heitink-Pollé K.M.J. et al. Abnormal coagulation parameters are a common non-neuromuscular feature in patients with spinal muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(2): 212–214. DOI: 10.1136/jnnp-2019-321506
14. De Wel B., Goossens V., Sobota A., Van Camp E., Geukens E., Van Kerschaver G. et al. Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. *J Neurol* 2021; 268(3): 923–935. DOI: 10.1007/s00415-020-10223-9
15. Pera M.C., Coratti G., Forcina N., Mazzone E.S., Scoto M., Montes J. et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol* 2017; 17: 39. DOI: 10.1186/s12883-017-0790-9
16. McGrattan K.E., Graham R.J., DiDonato C.J., Darras B.T. Dysphagia phenotypes in spinal muscular atrophy: the past, present, and promise for the future. *Am J Speech Lang Pathol* 2021; 30(3): 1008–1022. DOI: 10.1044/2021_AJSLP-20-00217
17. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H., Simonds A.K., Schroth M.K., Graham R.J. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders* 2018; 28(3): 197–207. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004
18. Morris L.E.H., Estilow T., Glanzman A.M., Cusack S.V., Yum S.W. Improving temporomandibular range of motion in people with Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Am J Occupat Ther* 2020; 74(2): 7402205080p1–7402205080p10. DOI: 10.5014/ajot.2020.030825
19. Yang J.H., Kasat N.S., Suh S.W., Kim S.Y. Improvement in reflux gastroesophagitis in a patient with spinal muscular atrophy after surgical correction of kyphoscoliosis: a case report. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469(12): 3501–3505. DOI: 10.1007/s11999-011-2080-y
20. Grychtol R., Abela F., Fitzgerald D.A. The role of sleep diagnostics and non-invasive ventilation in children with spinal muscular atrophy. *Paediatr Respir Rev* 2018; 28: 18–25. DOI: 10.1016/j.prrv.2018.07.006
21. Chabanon A., Seferian A.M., Daron A., Péréon Y., Cances C., Vuillerot C. et al. Prospective and longitudinal natural history study of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. *PLoS One* 2018; 13(7): e0201004. DOI: 10.1371/journal.pone.0201004
22. Djordjevic S.A., Milic-Rasic V., Brankovic V., Kosac A., Vukomanovic G., Topalovic M. et al. Cardiac findings in pediatric patients with spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Muscle Nerve* 2021; 63(1): 75–83. DOI: 10.1002/mus.27088
23. Alves C.R.R., Zhang R., Johnstone A.J., Garner R., Nwe P.H., Siranosian J.J. et al. Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2020; 94(9): e921–e931. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008762
24. Freigang M., Wurster C.D., Hagenacker T., Stolte B., Weiler M., Kamm C. et al. Serum creatine kinase and creatinine in adult spinal muscular atrophy under nusinersen treatment. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8(5): 1049–1063. DOI: 10.1002/acn3.51340
25. Pino M.G., Rich K.A., Kolb S.J. Update on Biomarkers in Spinal Muscular Atrophy. *Biomark Insights* 2021; 16: 11772719211035643. DOI: 10.1177/11772719211035643

Поступила: 20.06.22

Received on: 2022.06.20

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.