На правах рукописи

ФИСЕНКО ДАРЬЯ АНДРЕЕВНА

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

3.1.21. Педиатрия

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор **Кузенкова Людмила Михайловна**

Доктор медицинских наук **Куренков Алексей Львович**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Дегтярева Анна Владимировна

Кандидат медицинских наук, заведующая детским психоневрологическим отделением-2 обособленного структурного подразделения – «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет)

Артемьева Светлана Брониславовна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» «_____» 2025 года в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1 и на сайте http://www.nczd.ru

Автореферат разослан «_____» «_____» 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) – тяжелое заболевание, относящееся к группе нервно-мышечных болезней, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и характеризуется гибелью альфа-мотонейронов спинного мозга и ствола головного мозга, что проявляется прогрессирующей мышечной слабостью скелетной мускулатуры, развитием вялых параличей, нарушением глотания и дыхания (Finkel R.S. et al., 2015; Mercuri E. Et al., 2018; Влодавец Д.В. и соавт., 2021; Кузенкова Л.М. и соавт., 2022).

После внедрения раннего неонатального скрининга (РНС) в клиническую практику частота выявления СМА 5q в РФ составляет 1:7801 (Москва) и 1:9009 (Санкт-Петербург) (Kiselev A. et al., 2024).

СМА I типа является наиболее частой формой заболевания и характеризуется ранним дебютом и быстрым прогрессированием болезни (Farrar M.A. et al., 2017). Большинство пациентов (90%) с этой формой заболевания без лечения умирают или нуждаются в постоянной вентиляции легких к 2 годам жизни.

Появление генной терапии значительно изменило прогнозы пациентов со СМА. Раннее назначение лечения приводит к изменению фенотипа заболевания, что проявляется увеличением продолжительности жизни, формированием новых двигательных навыков, снижением частоты развития дисфагии и дыхательной недостаточности, приводя к улучшению качества жизни (De Vivo D.C. et al., 2019).

Оценка эффективности патогенетической терапии при СМА остается важной проблемой. Использование шкал оценки двигательного развития (HINE-2, CHOP-INTEND, HFMSE и другие) (Glanzman A.M. et al., 2010) ограничивается методологией их выполнения и субъективизмом оценки результатов вследствие различий в опыте и квалификации врачей. Поэтому в зарубежной и отечественной литературе в последние годы активно дискутируются вопросы выбора потенциальных биомаркеров заболевания, определение которых объективизировало бы оценку динамики состояния пациентов на фоне патогенетической терапии. Наибольшее внимание уделяется изучению показателей ЭНМГ и уровней белков нейрофиламентов (НФ) в ликворе или сыворотке крови (Darras B.T. et al., 2019). Поиск предикторов эффективности терапии на основании комплексной оценки клинических, инструментальных и биохимических показателей является крайне важным для оценки течения заболевания, эффективности использованной терапии и прогнозирования отдаленных исходов.

Степень разработанности темы

Среди параметров, регистрируемых при ЭНМГ исследовании, амплитуда и площадь М-ответа, установленные при электрической стимуляции периферического нерва в дистальной точке наиболее часто используются для оценки тяжести двигательных нарушений и их динамики у пациентов с разными формами СМА (Crawford T.O. et al., 2023). Было продемонстрировано, что амплитуда М-ответа у пациентов со СМА I типа, изначально сниженная, увеличивалась с течением времени на фоне патогенетической терапии, в то время как у пациентов, не получавших лечения, она снижалась (Barrois R. et al., 2023). Широкое применение методики ЭНМГ-исследования в Российской Федерации ограничено отсутствием нормативных показателей у детей раннего возраста. В качестве биохимических маркеров

прогрессирования СМА рассматривают уровни цепей НФ в ликворе и сыворотке крови. Было показано, что НФ повышаются при СМА, отражая процессы нейродегенерации (Bayoumy S. et al., 2024).

Определение уровней НФ в рутинной клинической практике ограничено отсутствием как нормативных показателей данных белков, так и многообразием методик их определения, а также немногочисленностью исследований этих биомаркеров как в нашей стране, так и за рубежом (Bayoumy S. et al., 2024).

Таким образом, определение показателей ЭНМГ и уровней НФ в сыворотке крови у детей без неврологической патологии и сравнение их с данными пациентов со СМА в контексте двигательного развития позволит не только объективно оценивать ответ на патогенетическое лечение, но и прогнозировать динамику моторного развития пациентов.

Цель исследования

Оценить эффективность генной терапии у детей раннего возраста со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии.

Задачи исследования

1. Установить параметры ЭНМГ и уровни легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у детей без неврологической патологии в возрасте от 0 до 31-го дня жизни, 1-6 месяцев, 7-12 месяцев, 13-24 месяца.
2. Определить параметры ЭНМГ у детей со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии до и после применения генной терапии через 1-6 месяцев, 7-12 месяцев, 13-24 месяца, а также провести их сравнительный анализ.
3. Определить уровни легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у детей со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии до и после применения генной терапии через 1-6 месяцев, 7-12 месяцев, 13-24 месяца, а также провести их сравнительный анализ.
4. Оценить моторное развитие пациентов со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии после проведения генной терапии с применением оценки по шкалам двигательных навыков (HINE-2, CHOP-INTEND) и этапам моторного развития по нормативам ВОЗ.
5. Установить предикторы эффективности генной терапии у детей со СМА.

Научная новизна

Впервые в РФ исследована наиболее крупная когорта пациентов со СМА после применения генной терапии с 2-летнем периодом наблюдения, с оценкой по шкалам двигательного развития, определением ЭНМГ-показателей и уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови.

Впервые определены нормативные показатели ЭНМГ (амплитуда, площадь и латентность М-ответа, скорость распространения возбуждения) при исследовании локтевого нерва у 85 детей без неврологической патологии в возрасте 0-31 дня, 1-6 месяцев, 7-12 месяцев, 13-24 месяца жизни.

Впервые установлены уровни легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей раннего возраста без неврологической патологии, которые имеют широкий разброс, не подчиняются нормальному распределению (Me – 4,00 Q1 – Q3 = 2,50 – 9,58 пг/мл и Me – 8,70 Q1 – Q3 = 5,80 – 12,00 пг/мл соответственно) и не коррелируют с возрастом детей от 0 до 24 месяцев.

Впервые в РФ доказано, что генная терапия модифицирует течение СМА: пациенты на пресимптоматической стадии заболевания развиваются в соответствии с нормативами ВОЗ, а дети со

СМА I типа приобретают моторные навыки, достижение которых было бы невозможно без применения патогенетического лечения.

Впервые установлены предикторы эффективности генной терапии у детей со СМА. Показано, что значение амплитуды М-ответа и оценка по шкале CHOP-INTEND перед проведением генной терапии у пациентов со СМА I типа определяет вероятность достижения навыка сидения.

Впервые показано, что повышение уровней легких цепей НФ в сыворотке крови является ранним маркером манифестации заболевания, а их снижение и сохранение на стабильном уровне после применения генной терапии свидетельствует о замедлении процессов нейродегенерации.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Полученные нормативные показатели ЭНМГ (амплитуда, площадь и латентность М-ответа, скорость распространения возбуждения) при тестировании локтевого нерва дают возможность проводить сравнительный анализ этих данных с результатами ЭНМГ исследований у детей с различными нервно-мышечными заболеваниями, что позволит обосновано судить о патогенезе и динамике заболеваний и об эффективности патогенетического лечения.
2. В условиях реальной клинической практики проведено одноцентровое исследование крупной когорты пациентов со СМА и продемонстрирована высокая эффективность генной терапии. У пациентов со СМА I типа сформировались двигательные навыки, достижение которых было бы невозможно при естественном течении заболевания, у детей со СМА на пресимптоматической стадии моторное развитие соответствовало нормативам ВОЗ.
3. Установлено, что показатели ЭНМГ: амплитуда, латентность, площадь М-ответа и СРВ у детей со СМА I типа достоверно отличаются от показателей пациентов со СМА на пресимптоматической стадии и детей без неврологической патологии. Снижение значений амплитуды и площади М-ответа у пациентов со СМА I типа свидетельствуют о поражении альфа-мотонейронов спинного мозга.
4. Показано, что определение уровней легких цепей НФ в сыворотке крови в динамике у пациентов со СМА может быть использовано как маркер эффективности генной терапии.
5. Продемонстрировано, что проведение ЭНМГ исследования и оценка по шкале CHOP-INTEND до лечения могут использоваться в рутинной клинической практике для формирования прогноза достижения навыков моторного развития на фоне генной терапии.

Внедрение результатов в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации, полученные в ходе диссертационного исследования, используются в научной и клинической работе в следующих медицинских учреждениях:

- ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им Е.П. Глинки», отделение неврологии младшего возраста, Чеченская республика, г. Грозный;
- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения (ГБУЗ НО) "Нижегородская областная детская клиническая больница", отделение неврологии, г. Нижний Новгород;
- ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, отделение психоневрологии и нейрореабилитации Центра детской психоневрологии, г. Москва.

Методология и методы исследования

Проведен анализ современных научных данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме оценке эффективности генной терапии у детей со СМА, особое внимание уделено

клиническим, лабораторным и инструментальным методам тестирования для определения прогностических критериев достижения навыков моторного развития. В диссертационном исследовании были проанализированы данные 164 детей, разделенных на 2 исследовательские группы. В основной группе (79 пациентов со СМА) проводилась оценка по шкалам двигательных навыков (HINE-2, CHOP-INTEND) и этапам моторного развития по нормативам ВОЗ, определение параметров ЭНМГ при стимуляции локтевого нерва и уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии до и после проведения генной терапии в течение 2-х летнего периода наблюдения. В группе контроля (85 детей без неврологической патологии) проводилась оценка достижения этапов моторного развития по нормативам ВОЗ, определение параметров ЭНМГ при стимуляции локтевого нерва и уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови в возрасте от 0 до 31-го дня жизни, 1-6 месяцев, 7-12 месяцев, 13-24 месяца.

Статистический анализ включал в себя проверку на предмет соответствия нормального распределения количественных данных, описательные статистики, сравнение показателей, оценку статистической значимости, корреляционный анализ, оценку чувствительности и специфичности. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи регрессионного анализа. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Применение генной терапии имеет высокую эффективность у пациентов со СМА I типа, что доказано достижением двигательных навыков и увеличением оценок по шкалам HINE-2 и CHOP-INTEND в течение 2-х летнего периода наблюдения, что невозможно при естественном течении заболевания. У детей со СМА на пресимптоматической стадии генная терапия позволяет предотвратить развитие симптомов заболевания и сформировать двигательные навыки в соответствии с нормативами ВОЗ.
2. У детей от 0 до 24 месяцев жизни без неврологической патологии основные ЭНМГ-показатели: амплитуда, площадь М-ответа и скорость распространения возбуждения по локтевому нерву увеличиваются с возрастом и имеют статистически значимые различия ($p<0,001$) между возрастными группами.
3. У пациентов со СМА I типа ЭНМГ-показатели: амплитуда, площадь М-ответа и скорость распространения возбуждения по локтевому нерву как до, так и после генной терапии были достоверно ниже, чем у детей без неврологической патологии и пациентов со СМА на пресимтоматической стадии. У детей со СМА на пресимптоматической стадии как до, так и после генной терапии ЭНМГ-показатели соответствовали параметрам детей без неврологической патологии.
4. Прогностическими критериями достижения навыка самостоятельного сидения являются показатели амплитуды М-ответа при ЭНМГ-исследовании и оценка по шкале CHOP-INTEND, проведенные до инициации генной терапии.
5. Повышение уровней легких цепей НФ в сыворотке крови отмечается у пациентов со СМА, как при наличии клинической картины заболевания, так на пресимптоматической стадии болезни и может использоваться как ранний маркером манифестации СМА. Снижение уровней легких цепей НФ в

сыворотке крови после проведения генной терапии у пациентов со СМА следует рассматривать как маркер эффективности лечения.

Степень достоверности результатов исследования

Исследование базируется на современных представлениях о патогенезе, клинической картине и современных терапевтических опциях СМА, основанных на детальном анализе отечественных и зарубежных литературных данных.

Достоверность результатов диссертации определяется репрезентативностью выборки пациентов, подтверждается достаточным объемом полученных данных. Используемые статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных данных.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях научно-практических конференциях студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения-2022» и «Студеникинские чтения-2023, междисциплинарной научно-практической онлайн-конференции «Генетика от А до Я» 14-15 ноября 2023 года, на всероссийском форуме «Здоровье нации – основа процветания России» (г. Москва, 14-16 мая 2025).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 6 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов исследовательской диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора

Все этапы диссертационного исследования были выполнены автором работы лично, в частности изучение отечественной и зарубежной литературы, формирование базы данных детей со СМА I типа и на пресимптоматической стадии, оценка лабораторных и инструментальных показателей пациентов как до проведения генной терапии, так и в катамнестическом наблюдении в течение 2-х лет исследования, самостоятельное проведение стимуляционной электромиографии (ЭНМГ), измерение уровней сывороточных тяжелых и легких цепей НФ в лабораторных условиях. Также автором проводился статистический анализ и дальнейшая интерпретация полученных в ходе диссертационного исследования данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 197 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Список литературы представлен 235 источниками, из которых 196 - в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 32 таблиц и 35 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в 2022-2025 годах на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации в отделении психоневрологии и нейрореабилитации Центра детской психоневрологии (директор – д.м.н., проф., заслуженный врач РФ Фисенко А.П.). Набор детей проводился в научно-клинических

подразделениях ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России: отделении психоневрологии и нейрореабилитации центра детской психоневрологии, консультативно-диагностическом центре, а также в Центре Междисциплинарной стоматологии и неврологии (ЦМСиН), ГБУ здравоохранения Московской области «Видновский перинатальный центр». Лабораторная часть исследования выполнена в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии лабораторного отдела ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России.

Объем, методы и дизайн исследования

В соответствии с дизайном диссертационной работы (рисунок 1) в исследование было включено 85 неврологически здоровых детей и 79 пациентов с установленным диагнозом СМА.

В группу контроля (дети без неврологической патологии - группа I) вошло 85 детей: в возрасте от 0 до 30 дней – 21 (24,7%), в возрасте от 1 до 6 месяцев - 21 (24,7%), в возрасте от 7 до 12 месяцев - 22 (25,9%) и в возрасте от 13 до 24 месяцев - 21 (24,7%) человек. Гендерное распределение составило: 46 (54,1%) мальчиков и 39 (45,9%) девочек.

В основную группу (дети со СМА – группа II) вошло 79 детей. Все пациенты группы II были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия либо отсутствия клинических симптомов заболевания к моменту инициации генной терапии.

В подгруппу IIa вошло 44 ребенка с клиническими симптомами заболевания, которое манифестировало в возрасте до 6 месяцев жизни (СМА I типа), из них было 22 (50%) мальчика и 22 (50%) девочки. Средний возраст пациентов до инициации терапии в данной подгруппе составил 3,61 ± 1,90 месяцев (95% ДИ 3,04 – 4,19), min - 1,00, max - 7,00.

В подгруппу IIb вошли 35 детей, которые на момент проведения патогенетического лечения не имели клинической симптоматики заболевания и были расценены как пациенты с пресимптоматической стадией СМА. Средний возраст детей до инициации терапии в подгруппе IIb составил 2,0 ± 0,94 месяцев (95% ДИ 1,68 – 2,32), min - 1,00, max - 5,00. Гендерный состав - 20 (57,1%) мальчиков и 15 (42,9%) девочек.

Исследование включало в себя 4 этапа.

На первом этапе у всех детей группы I (без неврологической патологии) исследовались соматический и неврологический статусы, определялись основные этапы моторного развития с применением нормативных показателей развития детей по рекомендациям ВОЗ, оценивалось психоречевое развитие (по методике Петрухина А.С.), выполнялась ЭНМГ и проводилось определение уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови.

Критерии включения в I группу.

- Возраст детей от 0 до 24 месяцев.
- Гестационный возраст не менее 37 недель.
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия родителей на проведение обследования их ребенка, включающее соматический и психоневрологический осмотры, а также инструментальные и биохимические методы исследования.

Критерии исключения.

- Гестационный возраст менее 37 недель.
- Дети с отягощенным перинатальным анамнезом.
- Дети с неврологическими заболеваниями.

- Дети с хроническими соматическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем.
- Дети в период острых респираторных заболеваний.
- Дети с хирургической патологией



Рисунок 1. Дизайн исследования

На втором этапе осуществлялось проспективное наблюдение пациентов со СМА (II группа) до и после применения генной терапии.

У всех пациентов диагноз СМА был установлен с применением молекулярно-генетических методов. Все дети группы II получили генную терапию препаратом онасемноген абепарвовек, возраст

пациентов на момент внутривенного введения по всей группе составил 2,90 ± 1,74 месяца (95% ДИ 2,51 – 3,29), min - 1,00 max - 6,00.

У пациентов, вошедших в состав группы II, исследовался соматический и неврологический статусы, анализировались основные этапы двигательного развития с применением рекомендаций ВОЗ по 6-ти нормативным показателям достижения этапов моторного развития детей, оценивались моторные функции с применением шкал CHOP-INTEND, HINE-2, HFMSE, а также психоречевое развитие о стандартной методике (Петрухин А.С., 2018), выполнялась ЭНМГ, а также определялись уровни легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови.

Также на втором этапе проводилась комплексная оценка клинических, нейрофизиологических и биохимических показателей у пациентов со СМА (группа II), оценка осуществлялась до инициации генной терапии и через 6, 12,18 и 24 месяца после ее проведения.

Критерии включения во II группу.

- Дети с подтвержденным молекулярно-генетическими методами диагнозом СМА, ранее не получавшие патогенетическую терапию
- Возраст детей на момент включения в исследование менее 6 месяцев
- Гестационный возраст не менее 37 недель
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия родителей на проведение обследования их ребенка, включающее соматический и психоневрологический осмотры, а также инструментальные и биохимические методы исследования.

Критерии исключения пациентов.

- Возраст детей на момент включения в исследование старше 6 месяцев
- Гестационный возраст менее 37 недель
- Дети с отягощенным перинатальным анамнезом.
- Дети с другими неврологическими заболеваниями.
- Дети с хроническими соматическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем не связанными со СМА.
- Дети в период острых респираторных заболеваний.
- Дети с хирургической патологией

На третьем этапе диссертационного исследования осуществлялся сравнительный анализ клинических, нейрофизиологических, биохимических показателей у детей из группы контроля (группа I) и пациентов со СМА (группа II). Также проводилось сравнение между основной группой и группой контроля по нормативам ВОЗ.

На четвертом этапе, на основании полученных результатов исследований, проведенных на втором и третьем этапах, была оценена эффективность генной терапии у детей со СМА I типа (подгруппа IIa) и у детей на пресимптоматической стадии заболевания (подгруппа IIb).

Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых менее

50 или более 50 соответственно). Количественные показатели, распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD) и границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), в случае отсутствия нормального распределения - с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%).

Сравнение количественных показателей, распределение которых в каждой из групп соответствовало нормальному, в двух групп (при неравных дисперсиях) выполнялось с помощью t-критерия Уэлча, в трех и более группах - с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). Для сравнения двух независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни, при сравнении трех и более групп - критерий Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся критерий Уилкоксона, более двух зависимых совокупностей - критерий Фридмана.

Корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (значения большинства показателей не подчинялись нормальному распределению). Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение детей с нервно-мышечными заболеваниями и определение критериев эффективности терапии остается одной из важнейших задач современной неврологии. С появлением методов патогенетической терапии СМА прогнозы течения заболевания значительно улучшились (Yeo C.J.J., 2024). В рамках применения патогенетической терапии у детей с нервно-мышечной патологией особо актуальной становится проблема разработки инструментальных и лабораторных методов объективной оценки тяжести течения заболевания. В качестве потенциальных биомаркеров рассматриваются показатели ЭНМГ и НФ в сыворотке крови и ликворе (Lapp H.S., 2023).

На **первом этапе были** обследованы 85 детей без неврологической патологии (группа контроля) в возрасте 0 - 31 день, 1-6 месяцев, 7-12 месяцев, 13-24 месяцев жизни для определения основных ЭНМГ-параметров (амплитуда, площадь, латентность М-ответа и скорость распространения возбуждения) при электрической стимуляции локтевого нерва и уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови.

Результаты нашего исследования являются первой детальной комплексной оценкой ЭМНГ показателей у детей без неврологической патологии. Значения параметров ЭНМГ (амплитуда, площадь М-ответа и скорость распространения возбуждения), полученные при исследовании локтевого нерва у детей от 0 до 24 месяцев жизни без неврологической патологии увеличивались с возрастом и характеризовались статистически значимыми различиями ($p<0,001$) между возрастными категориями - 0-31 день, 1-6 месяцев, 7-12 месяцев, 13-24 месяца жизни, что отражает процесс физиологической миелинизации периферической нервной системы (рисунок 2).

Полученные нами результаты во многом совпадают с предыдущими отечественными (Команцев В.Н. и соавт., 2020) и зарубежными (Kang P.B., 2017) исследованиями, но дают основание не только оценивать средние значения каждого параметра с учетом его стандартного отклонения, но и представлять распределение большинства совокупных данных, а также диапазон от минимального и до максимального значения. Таким образом, впервые в нашей стране установлены нормативные показатели ЭНМГ при исследовании локтевого нерва у детей в возрасте 0-31 дня, 1-6 месяцев, 7-12 месяцев, 13-24 месяца жизни, что дает возможность проведения сравнительных исследований у пациентов с нервно-мышечной патологией, и позволяет оценивать динамику заболевания и ответ на патогенетическое лечение.

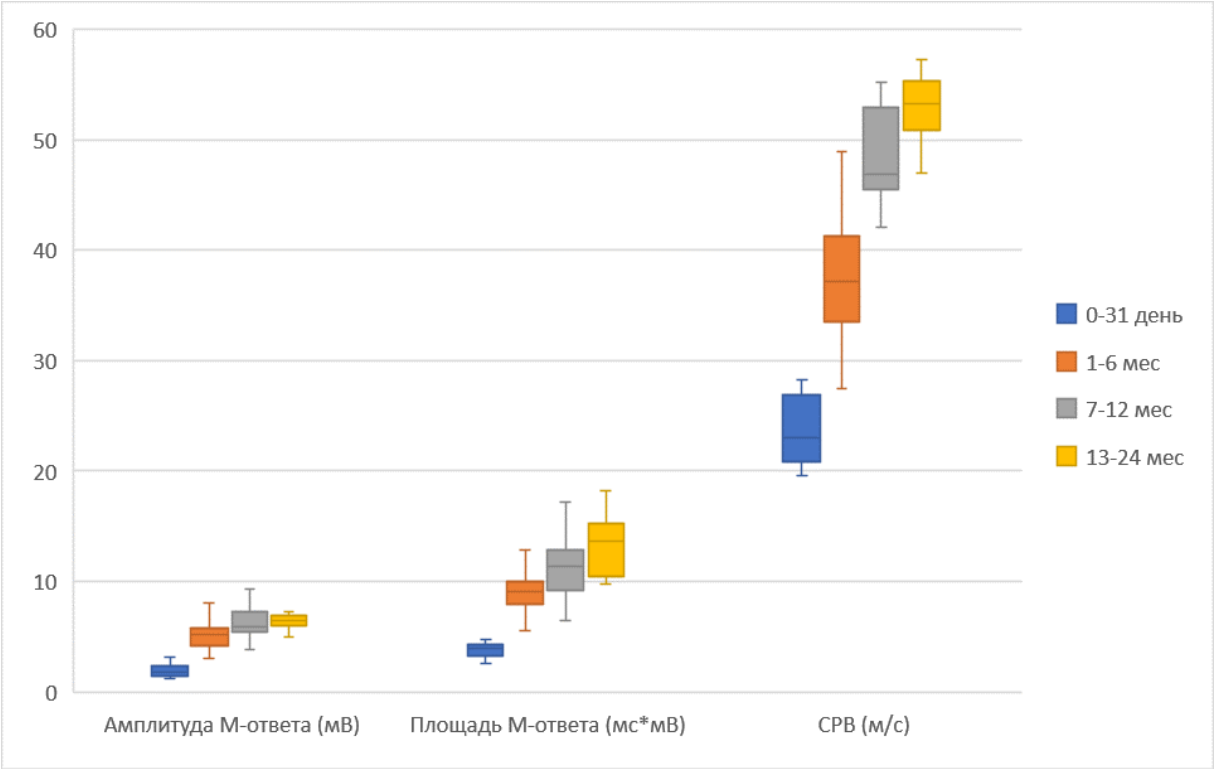


Рисунок 2. Параметры ЭНМГ (амплитуда (мВ), площадь (мс*мВ) М-ответа мышцы, отводящей пятый палец кисти и скорость распространения возбуждения (м/с)) при электрической стимуляции локтевого нерва в области запястья в зависимости от возраста детей группы контроля

При определении уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у 85 детей без неврологической патологии в возрасте от 0 до 24 месяцев (группа контроля), полученные данные имели широкий разброс, не подчинялись нормальному распределению (Me – 4,00 Q1 – Q3 = 2,50 – 9,58 пг/мл и Me – 8,70 Q1 – Q3 = 5,80 – 12,00 пг/мл соответственно) и не коррелировали с возрастом детей, что в целом подтверждается международными данными о вариативности уровней НФ в сыворотке крови как у детей, так и у взрослых при использовании различных наборов для ИФА (Figdore D.J et al., 2024).

На втором этапе исследования у 79 пациентов со СМА (44 ребенка со СМА I типа и 35 детей со СМА на пресимптоматической стадии) была проведена оценка моторного развития до и после генной терапии с помощью шкал двигательных навыков (HINE-2, CHOP-INTEND) и этапов моторного развития по нормативам ВОЗ, а также определены ЭНМГ-показатели и уровни легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови в динамике.

Необходимо подчеркнуть, что проведенное нами исследование представляет собой наиболее крупный массив данных из одного Центра, продолжительностью до 24 месяцев наблюдения в катамнезе пациентов со СМА после проведения генной терапии.

Клиническая симптоматика у детей со СМА I типа дебютировала в возрасте 1,15±1,1 (95% ДИ 0,81 – 1,49), средний возраст проведения генной терапии составил 3,61±1,90 месяцев (95% ДИ 3,04 – 4,19).

Было установлено, что применение генной терапии у детей со СМА позволяет достичь ключевых этапов моторного развития пациентам со СМА I типа, тогда как при естественном течении заболевания двигательное развитие детей с данным типом СМА невозможно. К концу 2-х летнего периода наблюдения из 44 пациентов сидели без опоры 60,5%; стояли с поддержкой - 50%; ползали на четвереньках - 32,4%; ходили с поддержкой - 30,3%; самостоятельно стояли - 26,7% и только 10,3% смогли развить все двигательные навыки, при чем ни один из этих детей не сформировал их в соответствии с нормативами ВОЗ.

Наши результаты согласуются с данными европейского исследования STR1VE-EU (Mercuri E. et al., 2021), где самостоятельное сидение в течение как минимум 10 секунд было достигнуто у 15 (45%) из 33 пациентов после генной терапии к 18 месяцам жизни.

Оценка по шкале HINE-2 у пациентов со СМА I типа в нашем исследовании претерпела значимые изменения и концу периода наблюдения через 24 месяца после введения препарата онасемногеном абепарвовек увеличилась с Me -2,0 (Q1-Q3 = 1,00 – 2,25) до Me 20,0 (Q1-Q3 = 16,50 – 24,50) баллов, однако только двое детей (4,5%) этой подгруппы достигли максимальной оценки в 26 баллов (рисунок 3). Важно отметить, что при естественном течении болезни дети со СМА I типа почти никогда не увеличивают оценку по шкале HINE-2, а при наблюдении через 6 месяцев и более отмечается ее снижение у всех пациентов (Finkel R.S. et al., 2017).

Все 44 пациента со СМА I типа также показали значимое улучшение двигательных функций при оценке по шкале CHOP-INTEND с Me – 30,0 (Q1-Q3 = 22,00 – 37,25) на момент инициации генной терапии до Me – 60,0 (Q1-Q3 = 58,00 – 64,00) баллов через 24 месяца после лечения (рисунок 3), тогда как при естественном течении болезни дети со СМА I типа никогда не достигают оценку по шкале CHOP-INTEND больше 40 баллов к возрасту 6 месяцев (Mercuri E. et al., 2020).

Полученные в нашем исследовании данные согласуются с результатами большинства зарубежных исследований о высокой эффективности препарата онасемноген абепарвовек у пациентов со СМА I типа, применение которого обуславливает позитивные изменения в двигательном развитии детей и существенно модифицирует течение заболевания (Blair H.A., 2024).

Дети со СМА на пресимптоматической стадии заболевания не имели на момент введения генной терапии клинических симптомов болезни, средний возраст введения онасемногена абепарвовека составил 2,0 ± 0,94 месяцев (95% ДИ 1,68 – 2,32).

Все 35 детей со СМА на пресимптоматической стадии после проведения генной развивались в соответствии с нормативами ВОЗ и не имели нарушений моторного развития. Только один ребенок (3,3%) из этой подгруппы достиг навыков «сидит самостоятельно без поддержки» и «стоит самостоятельно» позже нормативов ВОЗ – в 10 месяцев и 18 месяцев соответственно и 2 ребенка (6,6%) сформировали навык «ходит самостоятельно» также позже – в 20 и 21 месяцев соответственно. Следует подчеркнуть,

что и в этих случаях, не смотря на запаздывание, ключевые моторные навыки у пациентов сформировались.

Данные нашей работы согласуются с результатами ранее проведенных исследований у пресимптоматических пациентов (Strauss K.A. et al., 2022AB; Weiß C. et al., 2024).

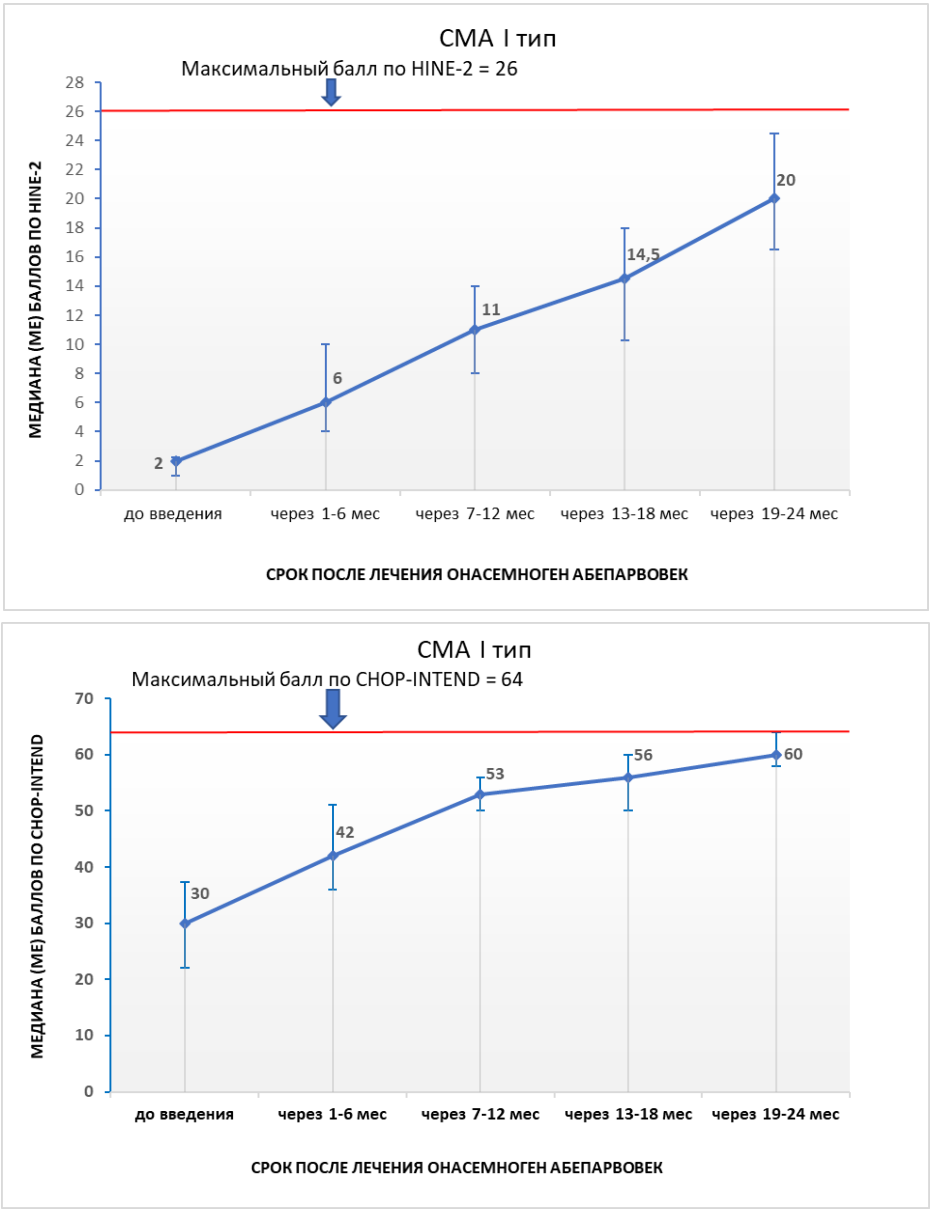


Рисунок 3. Динамика оценки по шкалам HINE-2 и CHOP-INTEND у пациентов со СМА I типа в течение 2-х летнего наблюдения после проведения генной терапии

Пациенты со СМА на пресимптоматической стадии болезни, после проведения генной терапии через 6 месяцев имели максимальное значение по шкале CHOP-INTEND – 64 балла, через 15-16 месяцев максимальную оценку по шкале HINE-2 – 26 баллов (рисунок 4). Сходные данные получены в исследовании SPR1NT у пресимптоматических пациентов с двумя копиями гена SMN2: исходная оценка по шкале CHOP-INTEND составляла 46,1±8,8 баллов, к 18 месяцам пациенты достигли показателя CHOP-INTEND, как минимум, 58 баллов (Strauss K.A. et al., 2022B). Безусловно сравнивать напрямую эти данные с результатами нашего исследования нельзя, так как у нас преобладали дети со СМА на

пресимптоматической стадии болезни с тремя копиями гена *SMN2*, но общая тенденция совпадает. В исследовании Desguerre et al. (2024) исходные показатели и среднее общее увеличение показателей по шкале HINE-2, были значительно выше у пресимптоматических пациентов по сравнению с детьми со СМА I типа.

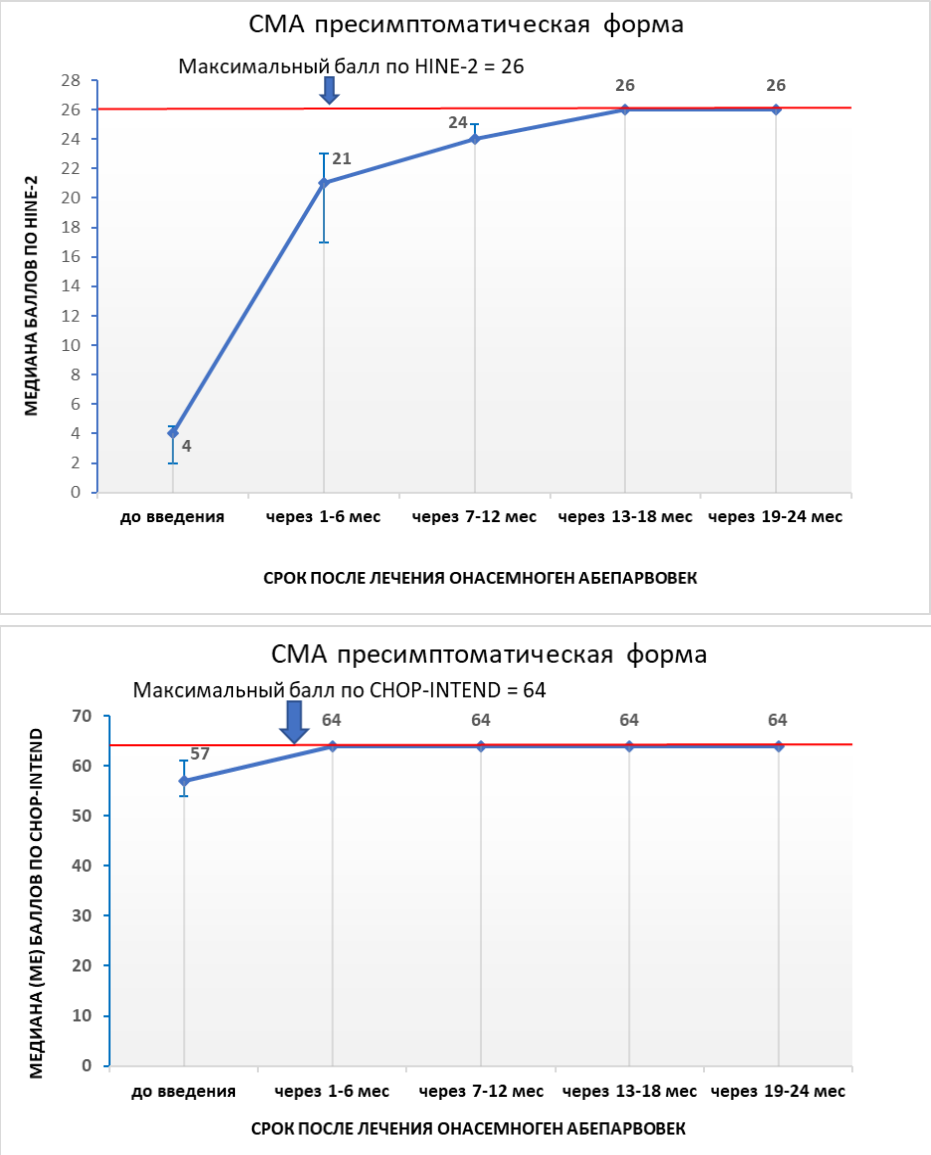


Рисунок 4. Динамика оценки по шкалам HINE-2 и CHOP-INTEND у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии в течение 2-х летнего наблюдения после проведения генной терапии

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что применение генной терапии препаратом онасемноген абепарвовек у пациентов со СМА I типа существенно модифицировало течение заболевания и значимо улучшило двигательное развитие детей по сравнению с естественной историей развития СМА с дебютом в раннем возрасте, а у большинства пациентов со СМА на пресимптоматической стадии использование генной терапии привело к достижению основных этапов двигательного развития в соответствии с нормативами ВОЗ.

Также на втором этапе нашего исследования пациентам СМА I типа и со СМА на пресимптоматической стадии были проведены ЭНМГ и определение значений уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови в динамике.

У пациентов со СМА I типа, начавших лечение при наличии клинических симптомов заболевания, отмечалось значимое снижение амплитуды М-ответа как до терапии, так и в течение 2-х летнего наблюдения после старта лечения (таблица 1).

Таблица 1 - Значения амплитуды М-ответа при исследования локтевого нерва у пациентов со СМА I типа (подгруппа Ia) после применения генной терапии в сравнении с результатами группы контроля

Группа/ подгруппа	Амплитуда М-ответа (мВ)			
	До лечения	**1-6 мес**	**7-12 мес**	**13-24 мес**
Подгруппа IIa СМА I типа (n=35)	0,28 (0,13 – 0,65)	0,26 (0,21 – 0,37)	0,55 (0,37 – 0,72)	0,60 (0,44 – 1,2)
	0-31 день	**1-6 мес**	**7-12 мес**	**13-24 мес**
Группа I, контроль (n=21)	5,20 (4,20 – 5,80)	5,2 (4,20 – 5,80)	5,85 (5,53 – 7,25)	6,50 (6,0 – 6,90)
P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Практически во всех зарубежных исследованиях также была выявлена низкая амплитуда М-ответа у большинства симптоматических пациентов со СМА, что косвенно отражало дегенерацию мотонейронов спинного мозга (Swoboda K.J. et al., 2005; Kolb S.J. et al., 2017; Weng W.C. et al., 2021). Авторами было констатировано, что максимальная амплитуда М-ответа с мышцы, отводящей пятый палец кисти, продемонстрировала высокую надежность при повторном тестировании в одноцентровом исследовании естественной истории СМА.

Несмотря на достаточно низкие значения амплитуды М-ответа (Me 0,28 (Q1 – Q3 = 0,13 – 0,65) мВ) до лечения у пациентов со СМА I типа, в нашем исследовании показано достоверное ее повышение при увеличении возраста до Me 0,70 (Q1 – Q3 = 0,46 – 1,15) мВ к концу 2-х летнего наблюдения после генной терапии (p = 0,012) (таблица 2).

Таблица 2 - Динамика амплитуды М-ответа при исследования локтевого нерва у пациентов со СМА I типа (подгруппа Ia) на фоне генной терапии

Параметры	До лечения (n=35)	Через 3-4 мес после лечения (n=16)	Через 5-7 мес после лечения (n=13)	Через 8-12 мес после лечения (n=9)	Через 13-24 мес после лечения (n=14)
Амплитуда М-ответа (мВ) Me (Q1 - Q3)	0,28 (0,13 – 0,65)	0,40 (0,26 – 0,75)	0,60 (0,34 – 0,70)	0,48 (0,43 – 1,00)	0,70 (0,46 – 1,15)
Min Max	0,05 2,20	0,12 3,40	0,12 0,90	0,12 3,40	0,17 4,60

В зарубежных исследованиях была показана аналогичная тенденция – амплитуда М-ответа у пациентов со СМА I типа, получавших патогенетическое лечение (нусинерсен или онасемноген абепарвовек), увеличивалась с течением времени по сравнению с пациентами, не получавшими лечения (Barrois R. et al., 2023). Меньшее снижение амплитуды М-ответа у пациентов со СМА до лечения и ее быстрое увеличение на фоне патогенетической терапии может указывать на лучшие функциональные результаты (Crawford T.O. et al., 2023).

В нашей когорте пациентов со СМА на пресимптоматической стадии параметры М-ответа и СРВ до старта терапии значимо не отличались от нормативных данных (группы контроля) и на фоне лечения препаратом онасемногеном абепарвовек было отмечено повышение амплитуды М-ответа и СРВ при увеличении возраста у пациентов (таблицы 3 и 4).

Таблица 3 - Значения амплитуды М-ответа при исследования локтевого нерва у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии (подгруппа IIb) на фоне генной терапии в сравнении с результатами группы контроля

Группа/ подгруппа	Амплитуда М-ответа (мВ)			
	До лечения	**1-6 мес**	**7-12 мес**	**13-24 мес**
Подгруппа IIb СМА пресимптом.	5,0 (4,30 – 5,30)	5,7 (5,20 – 5,80)	5,2 (4,30 – 7,30)	6,05 (5,20 – 6,90)
	0-31 день	**1-6 мес**	**7-12 мес**	**13-24 мес**
Группа I, контроль	5,20 (4,20 – 5,80)	5,2 (4,20 – 5,80)	5,85 (5,53 – 7,25)	6,50 (6,0 – 6,90)
P	0,466	0,558	0,106	0,500

Таблица 4 - Значения скорости распространения возбуждения при исследования локтевого нерва у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии (подгруппа IIb) на фоне генной терапии в сравнении с результатами группы контроля

Группа/ подгруппа	Скорость распространения возбуждения (м/с)			
	До лечения	**1-6 мес**	**7-12 мес**	**13-24 мес**
Подгруппа IIb СМА пресимптом.	33,60 (32,40 – 38,10)	46,0 (38,60 – 46,70)	48,9 (46,10 – 53,60)	53,15 (52,15 – 56,82)
	0-31 день	**1-6 мес**	**7-12 мес**	**13-24 мес**
Группа I, контроль	37,20 (33,5 – 41,30)	37,2 (33,50 – 41,30)	46,85 (45,82 – 52,38)	53,30 (50,90 – 55,30)
P	0,110	0,044	0,497	0,354

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования NURTURE у пресимптоматических пациентов (De Vivo D.C. et al., 2019; Crawford T.O. et al., 2023).

Таким образом, определение максимальной амплитуды М-ответа, является легко выполнимым, валидным и надежным показателем конечного результата для использования в клинических исследованиях и реальной практике при СМА в педиатрии. Параметры М-ответа хорошо коррелируют с двигательной функцией и имеет потенциальную ценность в качестве инструментального маркера заболевания.

В нашем исследовании были определены уровни легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей со СМА I типа и на пресимптоматической стадии заболевания до проведения генной терапии и после через 3-6 мес., 7-12 мес., 13-24 мес.

При проведении сравнительного анализа уровней легких цепей НФ в сыворотке крови детей со СМА I типа (подгруппа IIa) в динамике отмечено их достоверное снижение ($p<0,01$) через 3-6 мес. после

проведения генной терапии (Me – 6,0, Q1-Q3 = 5,92– 7,78) по сравнению с данными показателями до лечения (Me - 22,97, Q1-Q3 = 6,0 – 48,54).

В дальнейшем, через 7-12 мес. (Me – 6,15, Q1-Q3 = 5,15– 7,3) и 13-24 мес. (Me – 6,0, Q1-Q3 = 5,7– 6,6) наблюдалась стабилизация показателей Me с уменьшением интерквартильных размахов. Анализ динамики уровней тяжелых цепей НФ в сыворотке крови после проведения генной терапии у пациентов со СМА I типа выявил те же закономерности, что и анализ динамики легких цепей НФ (рисунок 5).

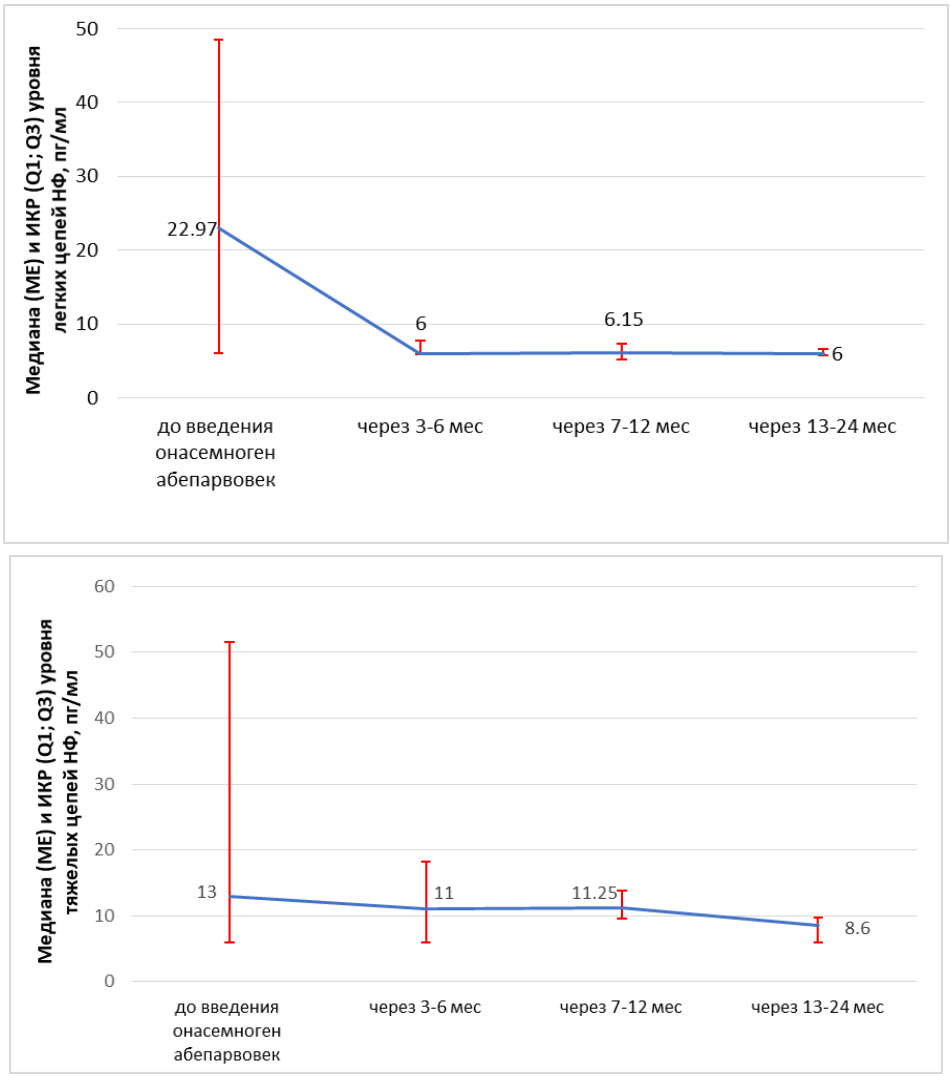


Рисунок 5. Динамика уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей (Me, Q1-Q3) со СМА I типа до и после проведения генной терапии

У детей со СМА на пресимптоматической стадии отмечено достоверное снижение ($p<0,01$) уровней легких цепей НФ в сыворотке крови через 3-6 мес. после проведения генной терапии (Me – 6,0, Q1-Q3 = 6,00 – 7,25) по сравнению с уровнями легких цепей НФ до лечения (Me – 6,0, Q1-Q3 = 6,00 – 31,43) за счет уменьшения интерквартильных размахов при одинаковом уровне Me. Через 7-12 мес. и 13-24 мес. после проведения генной терапии продолжено снижение интерквартильных размахов при сохранении прежнего уровня Me. Аналогичные изменения были выявлены при анализе уровней тяжелых цепей НФ (рисунок 6).

Таким образом, при динамическом исследовании уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей со СМА до и после применения генной терапии в нашем исследовании было установлено,

что после проведения генной терапии выявляется статистически значимое снижение уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови. Максимальное снижение показателей НФ отмечается через 3-6 месяцев после проведения лечения препаратом онасемногеном абепарвовек и сохраняется на стабильном уровне в течение 2-летнего периода наблюдения. Полученные данные указывают на то, что применение онасемногена абепарвовека у пациентов со СМА оказывает саногенетический эффект, что может проявляться в замедлении дегенерации альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга.

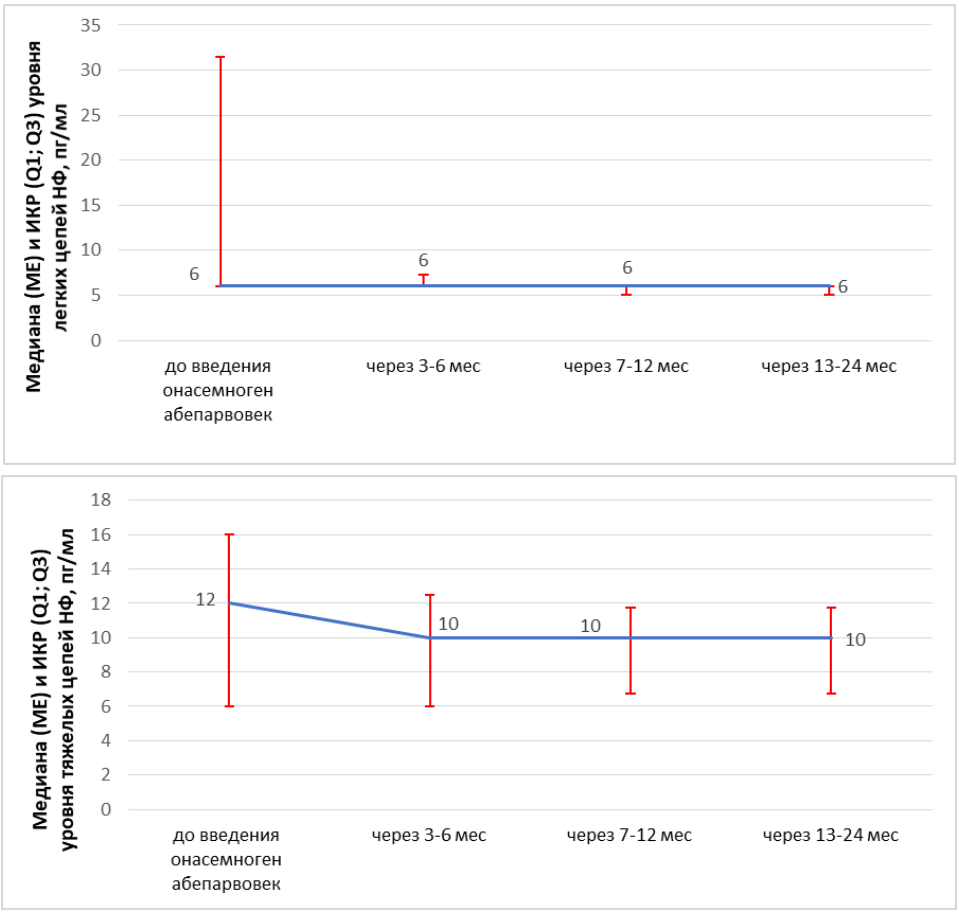


Рисунок 6. Динамика уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей (Me, Q1-Q3) со СМА на пресимптоматической стадии до и после проведения генной терапии

На третьем этапе нашего исследования был проведен сравнительный анализ моторного развития, результатов ЭНМГ исследования и значений уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей без неврологической и пациентов со СМА I типа и со СМА на пресимптоматической стадии.

Сравнительный анализ по шкалам HINE-2 и CHOP-INTEND до лечения между пациентами со СМА I типа и со СМА на пресимптоматической стадии выявил статистически значимые различия ($p < 0,001$). После проведения генной терапии пациенты со СМА I типа, несмотря на достоверное улучшение моторного развития и формирование у них двигательных навыков, достижение которых было бы невозможно при естественном течении заболевания, имели значимое отставание в двигательном развитии как в сравнении с детьми без неврологической патологии, так и с пациентами со СМА на пресимптоматической стадии. Пациенты со СМА на пресимптоматической стадии как до, так и после проведения генной терапии имели моторное развитие в соответствие с возрастными нормами и достоверно не отличались от детей без неврологической патологии. Таким образом, применение генной

терапии на пресимптоматической стадии заболевания позволило у большинства пациентов предупредить развитие симптомов СМА.

Наши данные подтверждают результаты других исследований о том, что пациенты, выявленные с помощью неонатального скрининга, имеют более высокие исходные значения по шкале CHOP-INTEND и в целом демонстрируют более значительные улучшения (Servais L. et al., 2024).

При сравнении ЭНМГ-параметров группы СМА и группы контроля можно констатировать, что пациенты со СМА I типа как до, так и после проведения генной терапии имеют достоверно более низкие значения амплитуды и площади М-ответа при стимуляции локтевого нерва в сравнении с группой контроля, тогда как пациенты со СМА на пресимптоматической стадии как до, так и после проведения генной терапии имели сходные с возрастными нормами значения амплитуды и площади М-ответа при стимуляции локтевого нерва, и достоверно не отличались от группы контроля. При сравнении ЭНМГ-показателей у пациентов со СМА I типа и СМА, на пресимптоматической стадии отмечаются достоверные различия как до проведения генной терапии, так и после лечения. В течение 2-летнего периода наблюдения ЭНМГ-параметры детей со СМА I типа не достигают значений ЭНМГ-параметров пациентов со СМА на пресимптоматической стадии.

Сравнительный анализ уровней НФ показал, что до проведения лечения уровни как легких цепей НФ ($p<0,001$), так и тяжелых цепей ($p<0,001$) НФ в сыворотке крови у пациентов со СМА I типа был достоверно выше, чем у детей без неврологической патологии в то время как, у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии в сравнении с показателями детей без неврологической патологии достоверно выше был только уровень легких цепей НФ в сыворотке крови, ($p<0,001$).

У детей со СМА I типа через 3-6 мес. после проведения генной терапии уровни легких цепей НФ снизились, но все еще достоверно отличались ($p=0,013$) от показателей группы контроля. Через 7-12 мес. и затем через 13-24 мес. после лечения уровни легких цепей НФ в сыворотке крови у детей на пресимптоматической стадии СМА уже не имели статистических различий и приближались по значениям к показателям группы контроля. Уровни тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у пациентов со СМА I типа также снизились после проведения генной терапии и уже через 3-6 мес. не имели достоверных различий с показателями группы контроля. Через 7-12 мес. и 13-24 мес. после лечения разницы между уровнями тяжелых цепей НФ в сыворотке крови в подгруппе IIa и в группе контроля также выявлено не было.

У детей со СМА на пресимптоматической стадии уже через 3-6 мес. после проведения генной терапии не выявлено различий с группой детей без неврологической патологии в уровнях легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови. При анализе показателей НФ через 7-12 мес. и 13-24 мес. достоверных различий также не получено.

К сходным результатам пришли Darras B.T. и соавт. (2019). Авторы показали, что у пациентов со СМА после проведения патогенетической терапии препаратом нусинерсен уровень цепей НФ в плазме крови снизился на 90,1% за 10 месяцев.

Сравнительный анализ уровней НФ в сыворотке крови у детей без неврологической патологии и у пациентов со СМА в нашем исследовании показал, что легкие цепи НФ могут рассматриваться как наиболее чувствительные маркеры нейродегенерации, повышение которых манифестирует еще до появления клинической симптоматики и изменений на ЭНМГ. После проведения генной терапии уровни

НФ у детей со СМА снижались и оставались стабильными на протяжении 2-х лет наблюдения, что свидетельствует о замедлении процессов нейродегенерации, либо о полном их прекращении.

Таким образом, определение уровней легких цепей НФ в сыворотке крови у детей со СМА может рассматриваться как маркер эффективности терапии.

На четвертом этапе нашего исследования для возможности прогнозирования развития двигательных навыков в группе пациентов со СМА I типа нами был выполнен сравнительный анализ сроков достижения навыка самостоятельного сидения после введения препарата онасемноген абепарвовек в зависимости от амплитуды М-ответа при стимуляции локтевого нерва (рисунок 7) и оценки по шкале CHOP-INTEND до проведения генной терапии (рисунок 8).

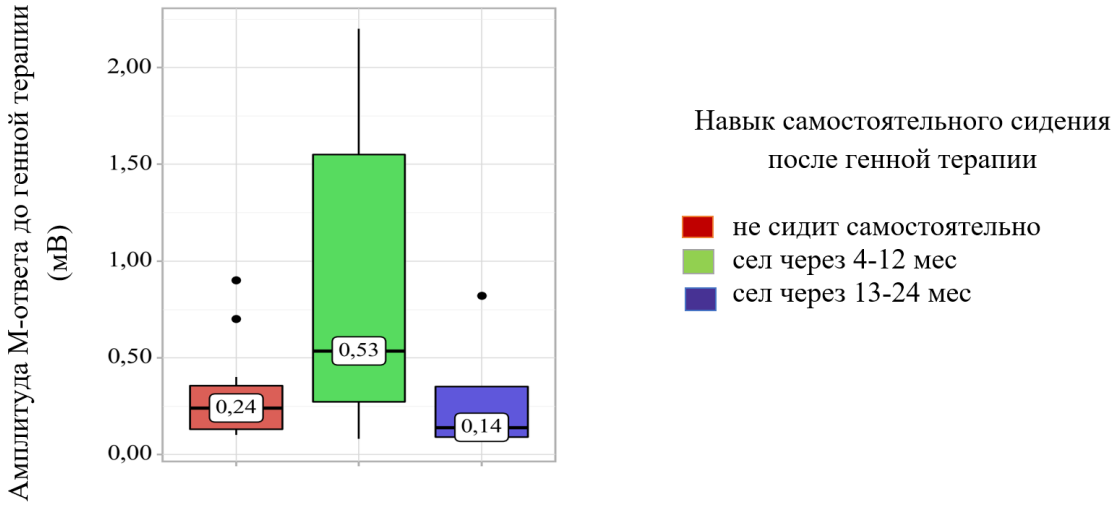


Рисунок 7. Амплитуда М-ответа при стимуляции локтевого нерва до лечения в зависимости от сроков достижения навыка самостоятельного сидения у пациентов со СМА I типа после генной терапии

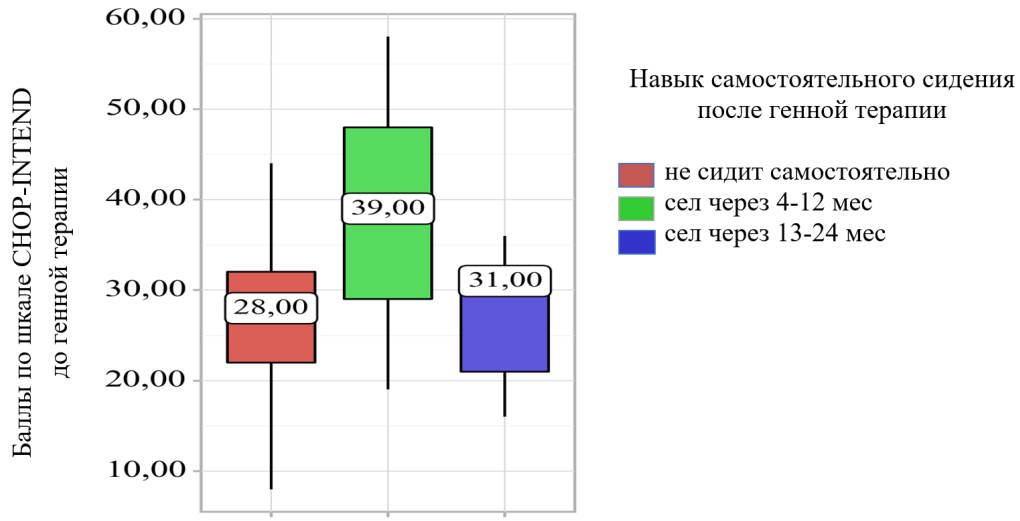


Рисунок 8. Оценка по шкале CHOP-INTEND в зависимости от сроков достижения навыка самостоятельного сидения у пациентов со СМА I типа после генной терапии

На основании данных, полученных в нашем исследовании при специфичности 1 (100%) (т.е. ни один из пациентов с оценкой по шкале CHOP-INTEND менее 45 баллов и амплитудой М-ответа менее

0,95 мВ в нашем исследовании не достиг навыка самостоятельного сидения), мы определили порог 45 баллов для шкалы CHOP-INTEND и 0,95 мВ для амплитуды М-ответа при стимуляции локтевого нерва при тестировании до проведения генной терапии. На основании прогностических расчетов были установлены следующие пороги. При амплитуде М-ответа ≥0,95 мВ и оценке по шкале CHOP-INTEND ≥45 баллов прогнозировалось 100% достижение навыка сидения. При амплитуде М-ответа от 0,4 мВ до 0,95 мВ и оценке по шкале CHOP-INTEND от 34 до 45 баллов достижение навыка сидения прогнозировалось >80%, при амплитуде М-ответа от 0,24 до 0,4 мВ и оценке по шкале CHOP-INTEND от 24 до 34 баллов – более 50%, а при амплитуде М-ответа менее 0,2 мВ и оценке по шкале CHOP-INTEND менее 24 баллов достижение навыка сидения прогнозировалось не более 40%.

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что значения амплитуды М-ответа и оценка по шкале CHOP-INTEND перед проведением генной терапии у пациентов со СМА I типа могут быть использованы в качестве прогностических критериев достижения навыков моторного развития, например, такого как сидение без поддержки. Этот навык не формируется ни у одного из пациентов со СМА I типа при естественном течении болезни (Mercuri E. et al., 2022), поэтому достижение его может считаться определяющим для констатации модификации заболевания на фоне генной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Показатели амплитуды, площади М-ответа и скорости распространения возбуждения по локтевому нерву, полученные при проведении ЭНМГ у детей в возрасте от 0 до 24 месяцев жизни без неврологической патологии, увеличиваются с возрастом и имеют статистически значимые различия ($p<0,001$) между возрастными группами 0-31 день, 1-6 месяцев, 7-12 месяцев, 13-24 месяца жизни, что отражает процесс физиологической миелинизации периферической нервной системы.
2. Уровни легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у детей без неврологической патологии в возрасте от 0 до 24 месяцев имеют широкий разброс, не подчиняются нормальному распределению (Me – 4,00 Q1 – Q3 = 2,50 – 9,58 пг/мл и Me – 8,70 Q1 – Q3 = 5,80 – 12,00 пг/мл соответственно) и не коррелируют с возрастом детей.
3. Показатели амплитуды, площади М-ответа и скорости распространения возбуждения по локтевому нерву, полученные при проведении ЭНМГ у пациентов со СМА I типа были достоверно ниже, чем у детей без неврологической патологии ($p < 0,001$), что связано с поражением альфа-мотонейронов спинного мозга. При применении генной терапии имеет место достоверное увеличение показателей ЭНМГ, однако на протяжении 2-х летнего периода наблюдения они не достигают значений ЭНМГ детей без неврологической патологии. У пациентов со СМА на пресимптоматической стадии как до, так и после проведения генной терапии ЭНМГ-показатели не имели статистических различий с данными детей без неврологической патологии.
4. У пациентов со СМА I типа до проведения лечения уровни легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови был достоверно выше ($p<0,001$), чем у детей без неврологической патологии; тогда как у детей со СМА на пресимптоматической стадии статистические различия имели место только по уровням легких цепей нейрофиламентов ($p<0,001$). После проведения генной терапии у пациентов со СМА уровни легких и тяжелых цепей нейрофиламентов достоверно снижались, приближались к показателям детей без неврологической патологии и сохранялись на стабильном уровне в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует о замедлении процессов нейродегенерации,

либо о полном их прекращении. Определение уровней легких цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у детей со СМА следует рассматривать как маркер эффективности терапии, поскольку увеличение уровней НФ происходит еще до появления клинической симптоматики и изменений на ЭНМГ.

5. Применение генной терапии у детей со СМА обеспечивает формирование двигательных навыков, достижение которых невозможно при естественном течении заболевания. К концу 2-х летнего периода наблюдения после лечения из 44 пациентов со СМА I типа сидели без опоры 60,5%; стояли с поддержкой - 50%; ползали на четвереньках - 32,4%; ходили с поддержкой - 30,3%; самостоятельно стояли - 26,7% и ходили самостоятельно - 10,3%; большинство пациентов достигали этапов двигательного развития позже нормативов ВОЗ. Все 35 детей со СМА на пресимптоматической стадии после лечения формировали двигательные навыки в соответствии с нормативами ВОЗ и не имели нарушений моторного развития.

6. У пациентов со СМА I типа в результате проведения генной терапии к концу 2-х летнего периода наблюдения отмечается увеличение средней оценки по шкале HINE-2 с Me -2,0 (Q1-Q3 = 1,00 – 2,25) до Me – 20,0 (Q1-Q3 = 16,50 – 24,50) баллов, по шкале CHOP-INTEND – с Me – 30,0 (Q1-Q3 = 22,00 – 37,25) до Me – 60,0 (Q1-Q3 = 58,00 – 64,00) баллов. Пациенты со СМА на пресимптоматической стадии болезни, после проведения генной терапии через 6 месяцев имели максимальное значение по шкале CHOP-INTEND – 64 балла, через 15-16 месяцев максимальной оценки по шкале HINE-2 – 26 баллов.

7. Значение амплитуды М-ответа и оценка по шкале CHOP-INTEND перед проведением генной терапии у пациентов со СМА I типа являются прогностическими критериями достижения навыков моторного развития. Для возможности формирования навыка самостоятельного сидения у пациентов со СМА I типа до проведения генной терапии установлены следующие пороги: при амплитуде М-ответа ≥0,95 мВ и оценке по шкале CHOP-INTEND ≥45 баллов прогнозируется 100% вероятность достижения навыка сидения; при амплитуде М-ответа от 0,4 мВ до 0,95 мВ и оценке по шкале CHOP-INTEND от 32 до 45 баллов достижение навыка сидения прогнозируется >80%; при амплитуде М-ответа от 0,24 мВ до 0,4 мВ и оценке по шкале CHOP-INTEND от 24 до 31 баллов – более 50%, а при амплитуде М-ответа менее 0,2 мВ и оценке по шкале CHOP-INTEND менее 24 баллов достижение навыка сидения прогнозируется не более чем в 40%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов со СМА 5q, выявленных молекулярно-генетическими методами в рамках неонатального или селективного скрининга, с целью достижения максимального терапевтического эффекта применение генной терапии следует начинать как можно раньше. Для формирования двигательных навыков в соответствии с нормативами ВОЗ показана инициация терапии на пресимптоматической стадии заболевания.

2. Нормативные ЭНМГ-показатели, установленные в исследовании у детей раннего возраста, рекомендуется применять при диагностике и динамическом контроле нервно-мышечных заболеваний.

3. Пациентам со СМА рекомендуется проведение ЭНМГ-исследования как до, так и после применения генной терапии для динамической оценки состояния периферического нейромоторного аппарата и мониторинга течения заболевания.

4. Пациентам со СМА рекомендуется определение в динамике показателей легких цепей НФ в сыворотке крови, так как их достоверное снижение и сохранение на стабильном уровне после

применения генной терапии является маркером эффективности терапии, отражающим замедление или остановку процессов нейродегенерации.

5. До инициации генной терапии всем детям со СМА I типа рекомендуется тестирование по шкале CHOP-INTEND и проведение ЭНМГ-исследования для определения амплитуды М-ответа при стимуляции локтевого нерва, поскольку полученные значения являются прогностическими критериями возможности достижения навыка самостоятельного сидения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Кузенкова Л.М., Увакина Е.В., Попович С.Г., Подклетнова Т.В., Нежельская А.А., Абдуллаева Л.М., Фисенко Д.А., Найденко А.В. Профиль безопасности применения онасемногена абепарвовека у детей со спинальной мышечной атрофией // Российский педиатрический журнал. – 2022. - 25(1). - С. 18–22.

2. Попович С.Г., Жолудова А.А., Фисенко Д.А. Динамика двигательного развития пациентов со спинальной мышечной атрофией 1-го типа на фоне терапии препаратом онасемногеном абепарвовек // Российский педиатрический журнал. – 2022. - 25(6). – С. 427-428.

3. Фисенко Д.А., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Черников В.В., Увакина Е.В., Бурсагова Б.И., Попович С.Г. Нормативные показатели стимуляционной электромиографии у детей раннего возраста // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. – 2023. – Т. 4(4). – С. 193-199.

4. Фисенко Д.А., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Увакина Е.В., Попович С.Г. Нейрофиламенты как биомаркер спинальной мышечной атрофии // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. – 2023. – Т.4(3). – С.130-136.

5. Фисенко Д.А. Анализ показателей стимуляционной электромиографии у детей на пресимптоматической стадии спинальной мышечной атрофии // Российский педиатрический журнал. - 2024. - Том 27 Приложение 4. – С.54.

6. Фисенко Д.А., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Черников В.В., Увакина Е.В., Попович С.Г., Бурсагова Б.И., Белоусова Т.Н., Князева Н.Ю., Новиков М.Ю. Динамика показателей стимуляционной электромиографии у пациентов со спинальной мышечной атрофией раннего возраста на фоне генной терапии // Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. – 2024. – Т. 5, № 4. – С. 192-200

7. Фисенко Д.А., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Черников В.В., Увакина Е.В., Попович С.Г., Бурсагова Б.И., Абдуллаева Л.М., Курова Ю.А., Адалимова Н.С., Николенко Д.С., Глоба О.В., Андреенко Н.В. Эффективность генной терапии препаратом онасемноген абепарвовек у пациентов со спинальной мышечной атрофией раннего возраста // Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2025. – Т. 6(1). – С. 13–25

8. Фисенко Д.А., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Семикина Е.Л., Увакина Е.В., Черников В.В., Курбатова О.В., Комягина Т.М., Коняшин М.В., Попович С.Г. Динамика уровней лёгких и тяжёлых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови детей со спинальной мышечной атрофией на фоне применения генной терапии // Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2025. Т. 6(1). – С. 26–36.