ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Кузенкова Л.М.

доктор медицинских наук

Куренков А.Л.

Москва – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ…… 5

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…… 15

1.1 История исследований, эпидемиология, этиология, патогенез и классификация спинальной мышечной атрофии у детей…… 15

1.1.2 История исследований спинальной мышечной атрофии…… 15

1.1.3 Этиология, эпидемиология и патогенез проксимальной СМА 5q 16

1.1.4 Современная классификация СМА…… 19

1.2 Клиническая картина СМА…… 20

1.3 Диагностика СМА…… 23

1.3.1 Генетические методы диагностики…… 23

1.3.2 Исследование уровней тяжелых и легких цепей нейрофиламентов 24

1.3.3 Стимуляционная электромиография у пациентов со СМА…… 28

1.3.4 Шкалы оценки моторных функций…… 32

1.4 Терапия СМА…… 35

1.4.1 Патогенетическая и генозаместительная терапия…… 35

1.4.2 Мультидисциплинарный подход…… 48

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ…… 53

2.1 Материалы и дизайн исследования…… 53

2.2 Методы исследования…… 58

2.3 Методы статистической обработки полученных результатов……. 62

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ДЕТЕЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ГРУППУ КОНТРОЛЯ (ГРУППА I) …… 64

3.1 Клиническая оценка детей, включенных в группу контроля…… 64

3.2 Электронейромиографическая оценка детей, включенных в группу контроля…… 67

3.3 Оценка показателей уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у пациентов группы контроля…… 71

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ…… 77

4.1 Клиническая оценка детей со спинальной мышечной атрофией… 77

4.1.1 Клиническая оценка детей со спинальной мышечной атрофией I типа (подгруппа IIa) ……. 78

4.1.2 Клиническая оценка детей со спинальной мышечной атрофией на пресимптоматической стадии болезни (подгруппа IIb) …….. 85

4.2 Показатели ЭНМГ у пациентов со спинальной мышечной атрофией…… 90

4.2.1 Показатели ЭНМГ у пациентов со спинальной мышечной атрофией I типа (подгруппа IIa) ……. 90

4.2.2 Показатели ЭНМГ у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии (подгруппа IIb) …… 93

4.3 Оценка показателей уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у пациентов со СМА…… 94

4.3.1 Оценка показателей уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у пациентов со СМА I типа (подгруппа IIa) до и после проведения генной терапии…….. 94

4.3.2 Оценка показателей уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии (подгруппа IIb) до и после проведения генной терапии……. 97

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ, БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ.. 102

5.1 Сравнительная характеристика клинических показателей основной группы и группы контроля……. 102

5.2 Сравнительная характеристика ЭНМГ-показателей основной группы и группы контроля…….. 104

5.3 Сравнительная оценка показателей уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у пациентов основной группы и группы контроля..... 110

5.4 Предикторы эффективности генной терапии у детей со СМА (основная группа)..... 115

ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... 120

ВЫВОДЫ..... 145

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 148

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... 149

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 152

ПРИЛОЖЕНИЕ 1..... 173

ПРИЛОЖЕНИЕ 2..... 174

ПРИЛОЖЕНИЕ 3..... 186

ПРИЛОЖЕНИЕ 4..... 196

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

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 [16].

После внедрения раннего неонатального скрининга (РНС) в клиническую практику частота выявления СМА 5q в РФ составляет 1:7801 (Москва) и 1:9009 (Санкт-Петербург) [135].

СМА I типа является наиболее частой формой заболевания и характеризуется ранним дебютом и быстрым прогрессированием болезни [22]. 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 [28, 79, 113, 118].

Оценка эффективности патогенетической терапии при СМА остается важной проблемой. Использование шкал оценки двигательного развития (HINE-2, CHOP-INTEND, HFMSE и другие) [20, 22, 27, 110], 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 дискутируется вопросы выбора потенциальных биомаркеров заболевания, определение которых объективизировало бы оценку динамики состояния пациентов на фоне

патогенетической терапии. Наибольшее внимание в качестве потенциальных биомаркеров уделяется изучению показателей ЭНМГ и уровней белков нейрофиламентов (НФ) в ликворе или сыворотке крови [73, 74, 79, 137]. Важным аспектом является поиск предикторов эффективности терапии на основании комплексной оценки клинических, инструментальных и биохимических показателей. Поэтому изучение возможности использования инструментальных и лабораторных методов исследования для объективизации состояния пациентов со СМА как до, так и на фоне патогенетического лечения, 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 [69, 145, 177, 211, 224]. 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 [47, 69]. 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 [48].

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 [48, 69, 145].

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 нейрофиламентов 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 нейрофиламентов 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 нейрофиламентов 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.

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 нейрофиламентов 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 нейрофиламентов в сыворотке крови в возрасте от 0 до 31-го дня жизни, 1-6 месяцев, 7-12 месяцев, 13-24 месяца.

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 (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы

(Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

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 нейрофиламентов 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 нейрофиламентов 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.

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.

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 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов исследовательской диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата наук.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История исследований, эпидемиология, этиология, патогенез и классификация спинальной мышечной атрофии у детей

1.1.2 История исследований спинальной мышечной атрофии

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) – это тяжелое орфанное аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации α-мотонейронов передних рогов спинного мозга [16].

Термин «спинальная мышечная атрофия» впервые был использован в 1891 году австрийским неврологом Г.Верднигом, который в статье «Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber anf neurotischer Grundlage» описал два клинических случая братьев, страдавших прогрессирующей мышечной атрофией и прогрессирующим периферическим парезом мышц. Впоследствие Й. Гоффман и М. Сильвестр (1891, 1899 гг.) описывали аналогичные клинические случаи. [120, 212, 225].

В 1902 году Ч. Бивор сообщил о пациенте с более тяжелой формой мышечной атрофии [50].

В 1956 году, Э.К.Х. Кугельбергу и Л. Веландер удалось выделить новую форму болезни с более поздним началом, которая была похожа на поясно-конечностную мышечную дистрофию, но при выполнении электромиографии и биопсии мышц являлась нейрогенной. Эта форма была названа болезнью Кугельберга–Веландер [142].

Позднее, начиная с 1964 года, невролог В. Дубовиц опубликовал несколько исследований с описанием промежуточного фенотипа заболевания, назвав его «болезнь Дубовица» [83-86].

В 1991 году в классификации СМА были выделены 3 типа заболевания (I – болезнь Верднига-Гоффмана, II – болезнь Дубовица и III – болезнь Кугельберга-Веландер) [138, 203].

Впоследствии в классификацию были также добавлены подтипы Ia, Ib и Ic, 0 (пренатальный) и IV типы [19, 22, 70, 96].

В 1990 году локусы заболевания у пациентов со СМА были картированы в одном и том же участке хромосомы 5q13, а также сгруппированы в одну клиническую единицу (СМА 5q) [109].

1.1.3 Этиология, эпидемиология и патогенез проксимальной СМА 5q

Этиология и патогенез заболевания

Развитие проксимальной СМА 5q обусловлено мутациями в гене *SMN1* (сокращ. от англ, survival motor neurone), который кодирует белок выживаемости мотонейронов. Ген *SMN1* картирован на хромосоме 5 в локусе 5q12.2-q13.3 и имеет центромерную копию - *SMN2*.

Ген, ответственный за СМА, *SMN1*, был определен в 1995 г. Ген-модификатор СМА - *SMN2* - также был выявлен одновременно с геном *SMN1* (геномно-нестабильный) [146, 193].

Ген *SMN1* представляет собой дупликацию размером 500 т.п.н. (тысяча пар нуклеотидов), возникшую около пяти миллионов лет назад у общего предка человека и шимпанзе [190]. После разделения линии шимпанзе и человека, у людей возникло несколько расхождений в последовательностях, и появился ген *SMN2*, ставший видоспецифичным. Основным его отличием является переход нуклеотида C > T в экзоне 7 *SMN2* внутри кодирующей области, что приводит к нарушению трансляции и исключению экзона 7 из большинства транскриптов *SMN2*. Вследствие этого различия в нуклеотидной последовательности основной транскрипт гена *SMN2* не содержит экзона 7 и является функционально неполноценным [16, 92]. Ген *SMN2* может продуцировать полноразмерный функциональный белок, но в относительно малых количествах (до 10%) [149].

Продуктом гена *SMN* является белок, который состоит из 294 аминокислотных остатков, имеет молекулярный вес - 38 кДа и функционирует в ядрах и цитоплазме клеток. В ядрах белок выживаемости мотонейрона

локализуется в сфероподобных структурах (гемах), ассоциированных с тельцами Кахаля, которые играют важную роль в метаболизме рибонуклеиновой кислоты (РНК). Белок SMN принимает участие в сплайсинге пре-рРНК и биогенезе малых ядерных рибонуклеопротеинов, а также в генной экспрессии на уровне транскрипции и аксональном транспорте мРНК в альфа-мотонейронах [214].

Снижение уровня белка SMN приводит к аксональным дефектам двигательных нейронов: усечение и/или чрезмерное разветвление аксонов, замедление их роста, а также нарушениям в нервно-мышечных синапсах. Вследствие снижения уровня белка выживаемости мотонейрона происходит нарушение формирования постсинаптических терминалей, накоплению в них нейрофиламентов, а также нарушению процесса эндоцитоза [58].

К возникновению проксимальной СМА приводят мутации в теломерной копии гена *SMN1*. Основным типом мутаций в этом гене являются гомозиготные делеции экзонов 7 или 7-8, которые выявляются у 95% пациентов. Остальные 5% пациентов являются компаунд-гетерозиготами по делеции в одной копии гена *SMN1* и точковой мутации в другой или крайне редко – компаундгетерозиготами по двум минорным мутациям [115]. На сегодняшний день число копий гена *SMN2* считается основным модификатором заболевания. Количество копий *SMN2* может варьировать от 0 до 8 [60]. Уровень функционального белка выживаемости мотонейронов зависит от числа копий гена *SMN2* и способно смягчать тяжесть течения заболевания у пациентов с большим их количеством [59, 116, 125, 183].

Примерно 95% пациентов со СМА 1 типа имеют две копии гена *SMN2*; у 80% пациентов со СМА 2-го типа имеется три копии, а у 97% пациентов со СМА 3-го типа — от трех до четырех копий [197]. Данные свидетельствуют о том, что у детей с двумя копиями гена *SMN2* имеет место стремительное развитие нейродегенерации и появление симптоматической слабости, в то время как у детей того же возраста с тремя копиями гена *SMN2* нейродегенерация только зарождается или менее выражена и не проявляется

клинической симптоматикой. Величина скрытой моторной нейродегенерации до окончательного проявления симптомов СМА может быть важным фактором, определяющим клинические исходы [69].

Дополнительным модифицирующим фактором СМА, связанным непосредственно с центромерной копией гена *SMN*, является однонуклеотидная замена с. 859G > C в экзоне 7 гена *SMN2*, которая приводит к образованию нового энхансер-связывающего сайта сплайсинга, результатом чего является включение в транскрипт с гена *SMN2* экзона 7. Данный феномен является объяснением увеличения в крови количества полноразмерного белка SMN у пациентов со СМА II-III типа [52].

Также в последние годы активно изучаются такие модификаторы сплайсинга как: сплайсинг-регулирующие факторы [16, 227].

Существуют гены-модификаторы, влияющие на тяжесть СМА, такие как ген NAIP [199], PLS3, CORO1C, NCALD, CHP1, SETX, C1Q, DOK7, hnRNP-F/H и другие [56, 117, 120, 124, 188, 227].

Эпидемиология

Данные по распространенности проксимальной СМА неоднородны. Mercury E. и соавт (2018г.) представляют частоту встречаемости проксимальной спинальной мышечной атрофии - 1 на 6000-10000 новорожденных. [158]. Частота носительства заболевания в популяции в целом составляет 1/40-1/50 [170, 182]. По данным ФГБНУ МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова частота носительства мутации в гене *SMN1* в России – 1/36 человек и расчетная частота рождения ребенка со СМА - 1 на 5184 новорожденных [235].

В работе Д.В. Влодавца и соавт. (2024) указано, что частота носительства мутаций в гене SMN1 составляет 1 случай на 54 человека в мире в зависимости от этнической принадлежности пациента [13]. Частота выявления заболевания в мире составляет примерно 1 случай на 11 000 (~9,1 случая на 100 тыс.) живых новорожденных [210].

В РФ, по данным пилотных проектов РНС, частота выявления заболевания составила 1:7801 в Москве и 1:9009 - в Санкт-Петербурге [135].

1.1.4 Современная классификация СМА

Современная классификация проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q включает 5 типов заболевания, на которые СМА подразделяется в зависимости от возраста манифестации, тяжести течения и продолжительности жизни [158].

В настоящий момент принято классифицировать заболевание следующим образом:

СМА 0 типа - пренатальный, при котором новорожденные умирают либо внутриутробно, либо спустя несколько недель после рождения.

СМА I типа (OMIM#253300) – болезнь Верднига-Гоффмана. У пациентов со СМА I типа признаки и симптомы заболевания проявляются до 6 месяцев жизни [12].

СМА II типа (OMIM#253550) – хроническая инфантильная форма (болезнь Дубовица). Заболевание манифестирует в возрасте от 6 до 18 месяцев.

СМА III типа (OMIM#253400) – хроническая юношеская форма (болезнь Кугельберга-Веландера). Заболевание манифестирует в возрасте от 18 месяцев и до юношеского возраста.

СМА типа IV (OMIM#271150) – форма с дебютом во взрослом возрасте. Начало заболевания обычно манифестирует после 30 лет жизни. Течение заболевания доброкачественное, пациенты имеют нормальную продолжительность жизни [43, 165].

В связи с появлением патогенетического лечения в последние годы авторские коллективы предлагают новые подходы к классифицированию СМА, в частности наличие того или иного функционального статуса. Недавние рекомендации разделили функциональную классификацию из первоначального документа-консенсуса на три группы: «несидячие», «сидячие» и «ходячие» (non-sitters, sitters, walkers). Для удобства в

клинических рекомендациях РФ по СМА (2023) термин «несидячие» был заменен на «лежачие». [16, 22].

Впервые термин «функциональные классы» в отношении пациентов со СМА был предложен в Консенсусе о стандарте лечения заболевания 2007-го года (Wang C.H. et al., 2007), в котором было рекомендовано анализировать моторное развитие пациентов по уже приобретенным к моменту оценки навыкам [221]. В 2017 году был опубликован европейский протокол TREAT-NMD (Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases), который позволил разделить пациентов со СМА по функциональным классам и осуществлять их мультидисциплинарное наблюдение [22, 197, 216].

По мнению Папиной Ю.О. и соавт., применение данной стандартизированной классификации позволит оценивать моторное развитие пациента по единому образцу [22].

Авторы предлагают использовать функциональные классы, используя критерии, представленные в стандартах моторного развития ВОЗ, что позволит специалистам различных профилей объективно оценивать состояние пациента в соответствии с его функциональным классом, придерживаться единой тактики лечения и профилактики возможных осложнений заболевания [22].

1.2 Клиническая картина СМА

Тяжесть клинических проявлений СМА, в основном определяется сроком манифестации заболевания - чем раньше появляются первые симптомы болезни, тем тяжелее его течение.

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 0 типа – наиболее тяжелый вариант течения заболевания. На 30-34 неделе беременности отмечается малоподвижность плода. После рождения движения практически отсутствуют, имеют место контрактуры суставов, у ребенка отмечаются трудности с глотанием и дыханием и без обеспечения дыхательной поддержки ребенок погибает [87].

СМА I типа - наиболее распространенный тип заболевания, он составляет около 60% всех диагнозов СМА. Почти все пациенты со СМА I типа имеют две копии *SMN2*, что определяет тяжесть клинических проявлений. Были предложены дополнительные подтипы IA, IB и IC в зависимости от возраста манифестации, при этом IA является самым ранним и наиболее тяжелым подтипом [93].

При СМА I типа наибольшую выраженность имеют такие симптомы, как проксимальная симметричная мышечная слабость, мышечная гипотония и отсутствие моторного развития. В патологический процесс не вовлекаются экстраокулярные мышцы, слабость мышц лица часто минимальна или отсутствует. Диафрагма не включается в патологический процесс до последней стадии заболевания. Головной мозг также остается интактным [78]. Отмечаются так называемый «синдром складывающегося младенца» («синдром тряпичной куклы») и поза лягушки из-за гипотонии проксимальных групп мышц [31]. Слабость межреберных мышц в сочетании с сохранностью мышц диафрагмы приводит к парадоксальному диафрагмальному дыханию и колоколообразной деформации грудной клетки [138]. Бульбарный синдром и дисфагия являются причиной частых аспираций и, как следствие, развития аспирационных пневмоний, чему также способствуют гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) и нарушение кашлевого рефлекса [68, 114]. Отмечаются фасцикуляции мышц языка и постуральный тремор пальцев, также в патологический процесс вовлекаются и другие системы и органы. Страдает опорно-двигательный аппарат, поскольку симметричная мышечная слабость быстро приводит к формированию контрактур в суставах и деформации позвоночника. Возможны врожденные пороки сердца с нарушением вегетативной иннервации сердечной мышцы, эндокринные нарушения, чаще всего проявляющиеся гипогликемией, что свидетельствует о важной роли белка SMN в функционировании всего организма человека [16, 31, 148, 158].

Проксимальная спинальная мышечная атрофия II типа или хроническая инфантильная форма СМА (болезнь Дубовица) манифестирует в возрасте от 6 до 18 месяцев. Самым частым проявлением СМА II типа являются снижение мышечного тонуса и силы мышц, а также нарушение моторного развития. Дети со СМА II типа сохраняют способность удерживать голову самостоятельно и сидеть без поддержки, но не могут самостоятельно стоять. Отмечаются фасцикуляции мышц языка, тремор пальцев вытянутых рук, фасцикулярные и фибриллярные подергивания мышц проксимальных отделов конечностей. Также для данного типа заболевания характерны различные деформации скелета [75, 181].

Проксимальная спинальная мышечная атрофия III типа (юношеская форма), или болезнь Кугельберга-Веландер, манифестирует от 18 месяцев жизни и до юношеского возраста. Этот тип СМА характеризуется более медленно прогрессирующей проксимальной мышечной слабостью по сравнению со СМА I и II типов. У большинства детей со СМА III навыки самостоятельного стояния и ходьбы формируются в декретированные сроки, однако по мере взросления ребенка появляются и прогрессируют трудности при подъеме и спуске по лестнице, беге, наклоне, подъеме из положения сидя. У пациентов со СМА III также имеет место тремор пальцев вытянутых рук [75, 181, 194].

Проксимальная спинальная мышечная атрофия IV типа дебютирует во взрослом возрасте. Начало заболевания обычно манифестирует в возрасте >30 лет. По симптомам СМА IV типа практически эквивалентна СМА III типа. Течение заболевания доброкачественное, пациенты имеют нормальную продолжительность жизни [165, 171].

В зависимости от типа и стадии СМА поражение дыхательных мышц, в частности мышц вдоха и выдоха, а также бульбарной мускулатуры варьирует по степени выраженности. Гиповентиляция, особенно в ночное время, которая в дальнейшем усугубляется развитием апноэ, может при прогрессировании заболевания стать причиной летального исхода у пациентов со СМА I и СМА

II; а также в редких случаях у пациентов со СМА III. Также при всех типах СМА могут отмечаться патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной систем и желудочно- кишечного тракта [16].

1.3 Диагностика СМА

1.3.1 Генетические методы диагностики

При подозрении на СМА на первом этапе диагностического поиска проводится молекулярно-генетическое исследование с целью выявления гомозиготной делеции, приводящей к утрате экзонов 7 или 7-8 гена *SMN1*. Данное исследование проводится методами количественной или качественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ), а также методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (англ. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA). Качественная ПЦР в режиме реального времени используется как основной метод для проведения расширенного неонатального скрининга на СМА в Российской Федерации с 2023 года [18, 141].

Число копий гена *SMN1* также можно с высокой точностью определить методами количественной ПЦР-РВ и MLPA. Это необходимо в целях валидации результатов, полученных с использованием других методов диагностики, а также для определения случаев носительства гетерозиготной делеции экзонов 7 и/или 8 гена *SMN1* [89]. К использованию в диагностике предлагают и другой метод, предположительно не уступающий «золотому стандарту» MLPA и позволяющий определить число копий *SMN1* и *SMN2* - метод цифровой капельной ПЦР (англ. Droplet Digital PCR, ddPCR) [202].

При фенотипических признаках СМА и отсутствии гомозиготной делеции экзонов 7 и/или 8 гена *SMN1* целесообразно проводить поиск других патогенных нуклеотидных вариантов (ПНВ) в *SMN1* методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру или методами секвенирования нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS) [220, 232].

1.3.2 Исследование уровней тяжелых и легких цепей нейрофиламентов

Материалы главы опубликованы в статье «Нейрофиламенты как биомаркер спинальной мышечной атрофии» [37].

В качестве потенциальных биомаркеров заболеваний, характеризующихся повреждением и дегенерацией аксонов, к которым в том числе относится и СМА, рассматриваются белки нейрофиламентов (НФ).

Белки НФ - нейронспецифические компоненты цитоскелета, которые отличаются по относительной молекулярной массе. Крупнейшей из них является тяжёлая цепь НФ (200 кДа; NfH), за которой в порядке убывания молекулярной массы следуют средняя цепь (150 кДа; NfM), лёгкая цепь (70 кДа; NfL), α-интернексин (66 кДа) и периферин (57 кДа) [11, 37].

Роль НФ в нейронах ещё до конца не изучена. НФ являются преимущественно аксональными структурными компонентами, участвуют в нейрональной проводимости, способствуют росту и стабильности аксонов как в центральных, так и в периферических нервах, а также поддерживают стабильность митохондрий содержимого микротрубочек. Фосфорилирование играет важную роль в сборке и деградации НФ [105].

Поскольку НФ участвуют в радиальном росте аксонов и влияют на скорость проведения сигнала, при аксональном повреждении и гибели нейронов белки НФ высвобождаются в спинномозговую жидкость и дренируются в кровоток через арахноидальные грануляции в измеримых количествах [231]. Полученные достоверные корреляции между концентрациями НФ в плазме и спинномозговой жидкости позволили расширить спектр исследований НФ за счет малоинвазивной и доступной процедуры забора крови по сравнению с диагностической люмбальной пункцией [132, 140, 166, 229, 230].

Для измерения уровней белков НФ применяются количественные методы ИФА: стандартный ИФА (sELISA), иммуно-ПЦР (иммуноколичественный ИФА или IQELISA) и single molecule array

(высокочувствительный ИФА или SIMOA). Все методы различаются по используемым субстратам, способам обнаружения, чувствительности и объемам образцов [187].

Основным преимуществом sELISA является наличие доступных наборов, позволяющих измерять множество различных белков.

При иммуно-ПЦР или иммуноколичественном ИФА (IQELISA) используется небольшой объем исследуемого материала (~10 мкл). По сравнению с sELISA, проведение метода IQELISA технически более сложное и требует специальной подготовки для ее проведения и для повышения достоверности полученных результатов требуется проведение исследования минимум в трех пробах [147, 187].

Метод SIMOA — сверхчувствительный метод ИФА для количественного определения белковых биомаркеров с высокой точностью и производительностью. Чувствительность метода SIMOA значительно выше по сравнению с sELISA и IQELISA и составляет от 10 мкг/мл до 1 пг/мл [184].

Несмотря на то, что SIMOA обеспечивает самую высокую чувствительность из трех рассмотренных методов, у этой технологии также есть ряд недостатков: количество белков, анализируемых с помощью этой технологии, составляет менее 200; прибор и наборы SIMOA не совместимы с другими видами ИФА, метод является дорогостоящим и требующим специальной подготовки [187].

С появлением методов определения НФ наблюдается увеличение количества исследований уровней НФ у пациентов при различных неврологических заболеваниях [61, 123, 132, 186, 229].

Белки НФ исследуются у пациентов со СМА, рассеянным склерозом, болезнями Альцгеймера и Паркинсона, Шарко–Мари–Тута, боковым амиотрофическим склерозом и лейкоэнцефалопатией у взрослых с аксональными сфероидами и пигментированной глией, а также при тяжелых перинатальных повреждениях ЦНС, асфиксии, неонатальных судорогах и др. [11, 49, 57, 61, 80, 90, 94, 131,140, 166, 201, 215].

Одной из актуальных проблем при исследовании уровней НФ является определение их референсных значений, поиск зависимостей от пола и возраста, наличия сопутствующей патологии и т.д. Нами был проведен поиск в медицинских базах данных нормативных значений уровней НФ у здоровых детей и взрослых.

При анализе статей, посвященных определению уровней НФ у пациентов с неврологической патологией, установлено, что в большинстве исследований сравнение исследуемой группы проводилось не с группой нормы, а с группой контроля, в которую были включены индивиды без «неврологической симптоматики, острых/хронических воспалительных процессов, аутоиммунных заболеваний» [61, 126, 186] в широком возрастном диапазоне [48, 123], при этом показатели группы контроля варьировали и при статистическом анализе редко подчинялись нормальному распределению [11, 229].

Поскольку на сегодняшний день существуют три основных метода определения уровней НФ, значения показателей в контрольных группах, установленных различными методами, не подлежат прямому сравнению. Вышеуказанные факторы указывают на вариативность уровней НФ у индивидов без «неврологической симптоматики» и объясняют отсутствие нормативных значений уровней НФ в реальной клинической практике.

Отечественные и зарубежные авторы высказывают мнение, что на современном этапе изучения уровней НФ в ликворе и сыворотке крови большую значимость имеют изменения данных показателей в динамике, и что эти изменения следует рассматривать как прогностический маркер прогрессирования нейродегенерации [11, 71, 106, 178, 228].

Опубликованы единичные исследования, посвященные определению уровней легких и тяжелых цепей НФ в раннем детском возрасте, в то время как у взрослых пациентов и у детей старшего возраста эти значения описаны достаточно широко.

Так, у детей в возрасте >6 месяцев с фебрильными судорогами отмечалось значительное повышение уровня тяжелых цепей НФ, что является следствием нейронального повреждения [153]. Так же уровни тяжелых цепей НФ были повышены у детей с поражением ЦНС по сравнению с детьми того же возраста без неврологической патологии [82, 215].

В недавних исследованиях была показана обратная зависимость между уровнем сывороточных легких цепей НФ и возрастом ребенка. Если уровни легких цепей НФ физиологически повышены у детей раннего возраста, то эти уровни неуклонно снижаются к возрасту 10-15 лет и достигают своего минимума, выходя на плато, а затем медленно повышаются до возраста 60 лет [130, 186]. Данное повышение уровня легких цепей НФ имеет форму U-образной кривой, что является результатом физиологического развития головного мозга у детей раннего возраста и потерей нейронов в процессе старения [90].

Ряд работ посвящен исследованию уровней НФ у детей со СМА. В работе B.T. Darras и соавт. (2019) отмечено, что у участников исследования ENDEAR (13-месячное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование препарата нусинерсен у младенцев с инфантильным началом СМА) медиана исходного уровня тяжелых цепей НФ (15 400 пг/мл; 2390–50 100; n = 117) была примерно в 10 раз выше, чем у детей того же возраста без СМА ($P < 0,0001$).

Авторы указали, что у пациентов со СМА после проведения патогенетической терапии препаратом нусинерсен уровень НФ в плазме крови снизился на 90,1% за 10 месяцев, также ими был сделан вывод о том, что процессы нейродегенерации наиболее активны в дебюте заболевания, в том числе и у детей на пресимптоматической стадии СМА, выявленных в рамках РНС [74].

Alves C.R.R. и соавт. (2021) при исследовании уровней НФ в сыворотке крови и ЦСЖ у детей со СМА отметили, что повышенные уровни тяжелых и

легких цепей НФ обратно пропорциональны количеству копий гена *SMN2* [42].

При анализе применения патогенетического лечения СМА у детей C.R.R. Alves и соавт. (2021) было показано, что уровни НФ в сыворотке крови у детей со СМА после терапии нусинерсеном снижались быстрее, чем аналогичные показатели у пациентов из группы контроля [42].

Таким образом, несмотря на неоднозначность представленных литературных данных, определение уровней НФ в сыворотке крови и ЦСЖ может является перспективным биомаркером заболевания, а также способом оценки эффективности патогенетической терапии при СМА.

1.3.3 Стимуляционная электромиография у пациентов со СМА

Стимуляционная электромиография (стЭМГ, ЭНМГ) является комплексным диагностическим подходом [180].

Использование стЭМГ в клинической практике позволяет установить уровень и степень поражения периферического нейромоторного аппарата (мышца, нервно-мышечная передача, периферический нерв, мотонейрон спинного мозга).

Считается, что некоторые параметры электромиографии могут отражать тяжесть двигательных нарушений при СМА и коррелировать со степенью денервации [211].

Для сравнения результатов ЭМГ-исследований, полученных у пациентов с разными нервно-мышечными заболеваниями, были собраны нормативные данные для разных возрастных периодов, которые включали скорость распространения возбуждения (СРВ) по двигательным волокнам периферических нервов и параметры моторных ответов (М-ответ, F-волна, Н-рефлекс) [128]. Большая часть данных была представлена исследователями в виде средних значений со стандартными отклонениями; в этих случаях два стандартных отклонения от среднего значения использовались для определения верхней границы нормы для латентности ответов и нижних

границ нормы в случае оценки амплитуды ответов или СРВ. В качестве общего эмпирического правила было определено, что нормальные значения СРВ у доношенного новорожденного примерно в два раза ниже, чем у взрослого, и они постепенно увеличиваются с возрастом ребенка до 3-5 лет, когда достигают значений, характерных для взрослых [62, 107, 176].

Именно параметры стимуляционной ЭМГ, чаще всего амплитуду и площадь М-ответа, а также определение числа функционирующих двигательных единиц использовали для оценки тяжести двигательных нарушений и их динамики у пациентов с разными формами СМА [177, 211, 224, 145].

М-ответ представляет собой сумму потенциалов действия мышечных волокон, иннервируемых двигательными волокнами одного нерва [24]. Его получают путем супрамаксимальной электрической стимуляции периферического двигательного нерва, т.е. интенсивность стимуляции увеличивают до тех пор, пока амплитуда М-ответа не перестает увеличиваться. Таким образом, можно констатировать, что все двигательные волокна данного периферического нерва возбуждены и все иннервируемые им мышечные волокна сформировали потенциал действия и сократились.

Снижение амплитуды М-ответа наблюдалось у большинства симптоматических пациентов со СМА, что косвенно отражало дегенерацию мотонейронов спинного мозга [137, 211, 224].

Хотя СМА традиционно рассматривается как заболевание с преимущественным вовлечением проксимальных мышц, у всех 89 пациентов в исследовании Swoboda и соавторов (2005) независимо от степени слабости или типа заболевания, была четко выраженная денервация в дистальной мышце, отводящей мизинец. Так у пациентов со СМА 1 типа (n=26) амплитуда негативного пика М-ответа (среднее значение ± стандартное отклонение (min-max)) составила 0,34±0,06 (0,03-1,20) мВ [211]. В этом одноцентровом исследовании естественной истории СМА было продемонстрировано, что максимальная амплитуда М-ответа с мышцы, отводящей пятый палец кисти,

является надежным показателем при повторном тестировании, и коррелирует с общим функциональным статусом на момент тестирования М-ответа независимо от типа СМА [211].

В многоцентровом исследовании естественного течения болезни у детей со СМА оценивались показатели двигательной функции по функциональным шкалам и предполагаемым физиологическим биомаркерам, в том числе параметрам М-ответа, до достижения 6-месячного возраста и через 6, 9, 12, 18 и 24 месяцев по мере прогрессирования заболевания [137]. В исследование были включены дети с бессимптомным течением заболевания, у которых был верифицирован генетический диагноз. Амплитуда и площадь М-ответа при стимуляции локтевого нерва быстро снижались и были значительно ниже в группе пациентов с 2 копиями гена *SMN2*. У этих пациентов амплитуда М-ответа никогда не превышала 0,6 мВ. Амплитуда и площадь негативного пика М-ответа коррелировали с оценкой по функциональным шкалам в целом по группе пациентов СМА. Степень этой корреляции варьировала в зависимости от даты контрольного визита.

Несмотря на то, что о клиническом улучшении у пациентов со СМА после применения патогенетического лечения имеется много публикаций, об изменениях в электромиографических показателях сообщалось редко. Известно, что амплитуда М-ответа у пациентов со СМА I типа, получавших нусинерсен или онасемноген абепарвовек, увеличивалась с течением времени по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [47, 69]. Без патогенетического лечения амплитуда М-ответа снижается в зависимости от возраста пациента. Быстрое снижение амплитуды М-ответа в первые месяцы жизни может являться предиктором тяжелого течения болезни [211]. В клиническом исследовании нусинерсена у 36% новорожденных, получавших препарат, наблюдалось увеличение амплитуды М-ответа [101].

В исследовании Axente M. с соавт., 2022г было показано, что пациенты со СМА I типа (n=11) после 10 введений нусинерсена в 45,45% случаев овладевали навыком сидения. При этом амплитуда М-ответа при стимуляции

локтевого нерва увеличивалась с 0,53±0,23 мВ до 1,85±1,05 мВ. У остальных 54,55% пациентов, которые не смогли самостоятельно сидеть, тем не менее также наблюдалось увеличение М-ответа с 0,26±0,23 мВ до 1,19±0,66 мВ [45].

Младенцы со СМА, начавшие лечение нусинерсеном на пресимптоматической стадии, достигли моторных показателей, соответствующих нормальному двигательному развитию, и одновременно их амплитуда М-ответа оставалась стабильной [79]. Были получены различия между подгруппами пресимптоматических пациентов с 2 копиями гена *SMN2* и пациентов с 3 копиями гена *SMN2* (исследование NURTURE), так, исходная средняя амплитуда М-ответа локтевого нерва была выше у пациентов с тремя копиями гена *SMN2* – 3,11±1,12 мВ, по сравнению с пациентами с двумя копиями – 2,69±1,52 мВ (p= 0.2895) [79]. На фоне лечения препаратом нусинерсен в течение первого года было отмечено увеличение амплитуды М-ответа у всех пациентов. К 1849 дню (n=5) средняя амплитуда М-ответа составила 4,52±2,20 мВ у детей с двумя копиями (среднее изменение от исходного уровня – 2,32±1,93 мВ). На 1373-й день (n=10) среднее значение составило 8,17±2,96 мВ у детей с тремя копиями (среднее изменение от исходного уровня – 5,06±3,13 мВ) [69].

В недавнем исследовании Barrois R. и соавторов (2023г) было показано, что при применении препарата онасемноген абепарвовек у пациентов со СМА 1 типа более высокие показатели амплитуды М-ответа при стимуляции срединного нерва до лечения связаны с достижением самостоятельного сидения через 6 месяцев у большинства пролеченных детей. Ни один из пациентов с оценкой по шкале CHOP-INTEND менее 30 баллов и амплитудой М-ответа при стимуляции срединного нерва менее 0,5 мВ до лечения не достиг положения сидя без посторонней помощи через 6 месяцев. По мнению авторов, средняя амплитуда М-ответа при стимуляции срединного нерва более 0,5 мВ при исходном тестировании может свидетельствовать о лучшем восстановлении двигательной активности на фоне лечения препаратом онасемноген абепарвовек [47].

Таким образом, меньшее снижение амплитуды М-ответа у пациентов со СМА до лечения и ее быстрое увеличение на фоне патогенетической терапии может указывать на лучший прогноз течения СМА [69, 217, 224].

1.3.4 Шкалы оценки моторных функций

В настоящее время как в большинстве научных исследований, так в реальной клинической практике для оценки моторных навыков пациентов со СМА используются шкалы двигательного развития.

К основным шкалам относятся:

- Тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорождённых (the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test 104 of Neuromuscular Development - CHOP-INTEND). Тест состоит из 16 пунктов с оценкой от 0 до 4 баллов по каждому из них, максимальное количество баллов 64 (см. Приложение 2).
- Методика Королевской больницы Хаммерсмит оценки неврологического статуса у детей раннего возраста (Hammersmith Infant Neurological Exam - HINE), раздел 2 (HINE-2). Тест состоит из 8 пунктов с оценкой от 0 до 4 баллов по разным пунктам, максимальное количество баллов 26 (см. Приложение 4).
- Шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded - HFMSE), состоящая из 20 пунктов и расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит, состоящая из 33 пунктов. Каждый пункт оценивается от 0 до 2 баллов, максимальное количество баллов HFMSE-20 – 40, HFMSE-33 – 66 баллов (см. Приложение 3).
- Шкала оценки моторных функций (Motor function Measure - MFM), состоящая из 20 пунктов (MFM-20) и расширенная шкала оценки моторных функций, состоящая из 32 (MFM-32). Тест разделен на три подгруппы: D1 – подъем и передвижение, D2 – аксиальные и проксимальные двигательные функции, D3 – дистальные двигательные функции. Каждый пункт оценивается

от 0 до 3 баллов. Общий подсчет баллов осуществляется по специализированной формуле, измеряется в %.

- Пересмотренный модуль оценки моторной функции верхних конечностей (Revised Upper Limb Module - RULM). Тест состоит из входного тестирования (1 пункт, оценка от 0-6 баллов) и 19 пунктов основного тестирования с оценкой от 0 до 2 баллов по каждому пункту, максимальное количество баллов 38.
- Тест 6-минутной ходьбы. Измеряется количество метров, пройденное пациентом за 6 мин.

Каждая шкала используется в установленном возрастном периоде и при определенном развитии двигательных навыков (рисунок 1).

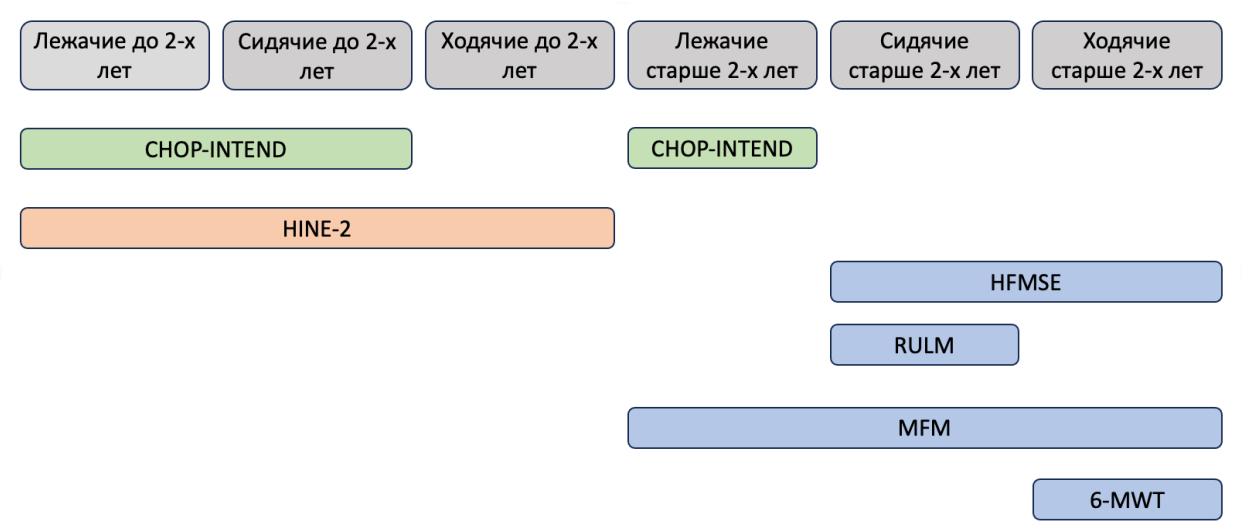


Рисунок 1. Шкалы моторных навыков в зависимости от ФК и возраста пациента по Д.В. Влодавцу

По шкале CHOP-INTEND тестируются все дети со СМА, не достигшие 2х-летнего возраста, поскольку эта шкала отражает общую двигательную активность детей первых месяцев жизни, а также дети со СМА 1 типа, которые не достигли навыка сидения вне зависимости от возраста. Шкалы HFSME, RULM и MFM-32 применяются у детей от 2х лет и старше со СМА 2 и 3 типов и оценивают, как глобальные двигательные навыки, так и функции верхних

конечностей. Шкала HINE-2, отражающая основные вехи моторного развития, используется у пациентов всех возрастов. Тест 6-минутной ходьбы предназначен для детей со СМА 3 типа и определяет скорость передвижения.

Оценка по шкалам двигательного развития, согласно клиническим рекомендациям, входит в стандарт диагностического обследования пациента со СМА и должна применяться в декретированные сроки (не реже 1 раза в год). Динамическое обследование по шкалам двигательного развития необходимо для мониторинга эффективности патогенетической терапии и зачастую является единственным количественным методом оценки. Однако есть ряд сложностей, с которыми сталкиваются практикующие врачи.

В первую очередь, это вопрос переходного периода при смене оценочной шкалы, например, при достижении ≥58 баллов по шкале CHOP-INTEND рекомендован переход на шкалу HFMSE 20. Это создает проблемы в динамической оценке, поскольку невозможно провести сопоставление баллов по разным шкалам.

Во-вторых, с введением расширенного неонатального скрининга на территории РФ с 2023г отмечено появление новой когорты пациентов на пресимптоматической стадии заболевания, у которой достижение основных вех моторного развития происходит в декретированные ВОЗ сроки. Соответственно, такие дети достигают максимальной оценки по CHOP-INTEND к 4-5 месяцам жизни, а по HINE-2 к возрасту 1 года. Поскольку шкалы HFMSE и RULM адаптированы для детей с 2х лет, то период с 1 года до 2х у пресимтоматических пациентов остается неохваченным.

В-третьих, шкала HFMSE не отражает небольшие изменения в функциональном статусе пациента со СМА 2 типа (например, продолжительность стояния у опоры и возможность передвижения вдоль нее, длительность и скорость ползания и т.д) и несмотря на положительную динамику в состоянии ребенка, общий балл при тестировании остается прежним.

В-четвертых, с возрастом у большинства пациентов со СМА 1 типа появляются ортопедические нарушения: развиваются сколиотические деформации, прогрессируют контрактуры крупных суставов. Эти изменения ограничивают объем движений и снижают баллы при тестировании по шкалам двигательного развития, что приводит к неправильной интерпретации состояния ребенка и оценке эффективности патогенетической терапии.

Таким образом, можно констатировать, что шкалы двигательного развития в полной мере не отражают динамику развития детей и не могут являться единственными показателями эффективности терапии. Это определяет поиск новых инструментальных, биохимических, генетических маркеров эффективности терапии.

1.4 Терапия СМА

1.4.1 Патогенетическая и генозаместительная терапия

До недавнего времени СМА считалась неизлечимым заболеванием. В связи с чем основной фокус в лечении пациентов был направлен на симптоматическую терапию и методы дыхательной и нутритивной поддержки.

Первый консенсус по ведению пациентов со СМА был опубликован в 2007 году [221].

В 2018 году, благодаря достижениям в области развития терапии СМА, были опубликованы рекомендации по диагностике заболевания и курации пациентов [102, 158].

В РФ первые клинические рекомендации по диагностике и лечению СМА у детей были утверждены на заседании профильной комиссии в рамках XII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» в октябре 2013 года [34].

В 2020 г. Научно-практическим Советом Минздрава РФ были одобрены клинические рекомендации по проксимальной спинальной мышечной

атрофии 5q. В 2023 и в 2024 годах они были пересмотрены с учетом появления новых вариантов лечения [2, 16].

Первые публикации о разработке патогенетических методов лечения нервно-мышечных заболеваний появились в начале XXI века. В 2005 г., Lu QL и соавт. опубликовали данные о том, что опосредованная антисмысловыми олигонуклеотидами коррекция аберрантного сплайсинга на мышиной модели мышечной дистрофии Дюшенна, приводит к восстановлению экспрессии дистрофина в скелетных мышцах всего тела [151].

Только в декабре 2016 г. первый патогенетический препарат для лечения СМА 5q, нусинерсен, был одобрен к применению в США, в 2017 году - в Европейском Союзе, в 2019 году - в Китае. Нусинерсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид с фиксированной последовательностью и специальными химическими модификациями [189].

Нусинерсен ингибирует ISS N1 (intronic splicing silencer N1, интронный сайленсер сплайсинга N1), что приводит к улучшению связывания U1 snRNP (U1 small nuclear ribonucleoprotein, U1 малый ядерный рибонуклеопротеин) и энхансерных факторов сплайсинга и, как следствие, к распознаванию экзона 7 с его включением в транскрипт. Это приводит к увеличению доли мРНК *SMN2* с включенным экзоном 7 и, следовательно, к формированию функционального полноразмерного белка SMN [28, 189].

С 2011 года проводятся исследования безопасности (NCT01494701) [115] и эффективности (такие как NCT01703988 и NCT02052791) интратекального введения нусинерсена у различных когорт пациентов. В исследованиях NCT01703988 и NCT02052791 было показано, что лечение детей на протяжении трёх лет приводит к улучшению моторных функций. Средние значения ЭНМГ показателя - М-ответа оставались относительно стабильными [73]. В открытом исследовании эффективности нусинерсена, NCT01839656, у всех участников, получившим терапию нусинерсеном в дозе 12 мг отмечалось постепенное достоверное улучшение моторной функции ($p < 0{,}0001$), улучшения в баллах по шкале оценки двигательных функций CHOP-

INTEND (p = 0,0013). По данным ЭНМГ отмечалось достоверное увеличение амплитуды М-ответа для обоих нервов – малоберцового и локтевого. Также отмечалось выраженное изменение бальной оценки по шкале двигательных функций HINE-2 [97, 98].

На основе исследований 1-й и 2-й фазы были проведены рандомизированные контролируемые клинические исследования 3-й фазы — ENDEAR (СМА I типа) и CHERISH (СМА II типа). В исследовании ENDEAR у половины участников со СМА отмечались улучшения моторных навыков. Была выявлена положительная корреляция между ранним возрастом инициации терапии нусинерсеном и выживаемостью пациентов [28, 101].

В исследовании CHERISH у 57% участников группы нусинерсена к 15-му месяцу исследования также отмечалось значительное улучшение моторных навыков [157].

Дети с симптоматической стадией СМА, которые не соответствовали критериям отбора исследований ENDEAR и CHERISH, были включены в исследование EMBRACE [40]. Результаты исследования EMBRACE были практически эквивалентны результатам CHERISH и ENDEAR.

Двигательная функция, оцененная в баллах по шкалам оценки двигательных функций HINE-2 и CHOP-INTEND, улучшилась у всех пациентов [157, 185].

Пациенты, которые получили терапию нусинерсеном в раннем возрасте, достигли более значимое улучшение двигательных навыков, чем дети, которые получили нусинерсен в более старшем возрасте (исследование SHINE) [53].

Таким образом, имеется прямая взаимосвязь между ранней инициацией терапии и улучшением моторной функции. Результаты данных исследований подтвердили гипотезу о том, что раннее начало терапии улучшает конечный результат лечения и прогноз заболевания [101, 157].

В исследованиях ENDEAR и CHERISH проводилось изучение уровня нейрофиламентов. Обнаружено, что концентрации pNF-H коррелируют с

тяжестью заболевания и быстро снижаются после терапии нусинерсеном, а в дальнейшем стабилизируются [72, 79].

Исследование NURTURE (NCT02386553), которое проводится с 2015 года по настоящее время, является важнейшим этапом оценки эффективности нусинерсена, поскольку лечение инициировалось у младенцев со СМА на пресимптоматической стадии. Все дети имели 2 или 3 копии гена *SMN2*.

Все участники исследования достигли способности сидеть без поддержки (100%), а 88% детей смогли ходить самостоятельно [79].

NURTURE является первым исследованием, оценивающим уровни pNF-H у детей с пресимптоматической СМА. Геометрические средние уровни pNF-H в плазме и спинномозговой жидкости были существенно выше у участников NURTURE, чем у здоровых детей в возрасте <1 года. У пациентов на пресимптоматической стадии СМА с двумя копиями гена *SMN2* уровни pNF-H в плазме и спинномозговой жидкости были существенно выше, чем у детей с тремя копиями гена. После инициации терапии нусинерсеном уровни pNF-H быстро снижались в течение периода нагрузки, прежде чем стабилизировались на более низких уровнях.

Было сделано заключение, что высокие уровни pNF-H, установленные до появления симптомов заболевания, свидетельствуют о том, что нейродегенеративные изменения предшествуют дебюту клинической картины [79].

Пациенты, находящиеся на патогенетической терапии нусинерсеном в рамках исследования NURTURE, достигли значительно больших результатов в двигательном развитии в сравнении со своими родственниками с тем же числом копий гена *SMN2*, не получающими терапию [127].

Полученные результаты подчеркивают клинически значимую пользу лечения нусинерсеном в пресимптоматической стадии заболевания. Шкальные оценки двигательных функций CHOP-INTEND у младенцев из исследования NURTURE значительно превысили баллы, установленные у уже дебютировавших пациентов с двумя копиями гена *SMN2* при естественном

течении заболевания. Аналогичным образом, на фоне патогенетического лечения у младенцев с двумя и тремя копиями гена *SMN2* с пресимптоматической стадией СМА изменялись показатели ЭНМГ: средняя амплитуда локтевого М-ответа у данной категории пациентов оставалась стабильной с течением времени, в то время как у младенцев с двумя копиями *SMN2* с естественным течением заболевания в возрасте ≥6 месяцев амплитуда М-ответа быстро падала и никогда не превышала 0,6 мВ [79, 137].

В 2023г в РФ был зарегистрирован отечественный препарат нусинерсен – «Лантесенс®» (ГЕНЕРИУМ), который является дженериком препарата Спинраза® (нусинерсен) и первым воспроизведенным лекарственным препаратом олигонуклеотида как в России, так и в мире [108].

Подход к изменению сплайсинга *SMN2* и, таким образом, увеличению количества функционального белка SMN также применяется при использовании небольших молекул, таких как RG7916 (рисдиплам) и LMI070 (бранаплам). Препараты, содержащие эти молекулы, принимаются внутрь и проникают через ГЭБ [179].

Рисдиплам стабилизирует неспаренный аденин в соединении 5’-SS (splice site) сайта связывания с U1 snRNP (U1 small nuclear ribonucleoprotein, U1 малый ядерный рибонуклеопротеин). Положительно заряженная пиперазиновая часть рисдиплама связывается с рибозо-фосфатным остовом U1 snRNP, а пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он вставляется между C8 и C9, образуя прямую водородную связь с аденином 5’-SS сайта экзона 7 *SMN2*, что способствует включению данного экзона в транскрипт *SMN2* [63]. Также Рисдиплам взаимодействует с энхансером экзонного сплайсинга (exonic splicing enhancer, ESE), с которым связаны два активатора сплайсинга — Tra2-β и hnRNP G, способствующие включению экзона 7 [205]. В присутствии рисдиплама связывание Tra2-β с ESE не изменяется, в то время как hnRNP G — частично вытесняется. Предполагается, что молекула рисдиплама реорганизует позиционирование hnRNP G на экзоне 7, что может привести к рекрутированию других сплайсинговых энхансеров [28, 206].

В программе клинических исследований эффективности и безопасности патогенетической терапии рисдипламом, FISH, участвовали пациенты со СМА с широким спектром тяжести течения заболевания (типы I-III). Пациенты были в возрасте от новорожденности до 60 лет; имели как пресимптоматическую, так и симптоматическую стадии заболевания, а также на момент включения в исследование не получали или получали патогенетическую терапию (модификаторы сплайсинга, генная терапия).

В открытом исследовании FIREFISH участвовала группа из 21-го пациента со СМА I типа в возрасте от 1 до 7 месяцев. На 24-й месяц лечения препаратом рисдиплам 61% младенцев достигли способности сидеть [76].

Результаты 48-месячной части исследования FIREFISH позволили сделать вывод, что длительное лечение рисдипламом приводит к постоянным улучшениям двигательной функции младенцев со СМА I типа [152, 154].

Пациенты со СМА II и III типов в возрасте от 2 до 25 лет получали рисдиплам в исследовании SUNFISH (NCT02908685) [136].

На 2024 год, за 4 года наблюдения, были достигнуты следующие результаты: после первоначального увеличения, регистрируемого на протяжении 12 месяцев (1.7 (95% ДИ 0.8–2.5)), изменение общего количества баллов по шкале оценки двигательных функций MFM-32 с уровня на этапе включения было стабильным в течение 48 месяцев. У когорты пациентов с естественным течением заболевания отмечалось снижение баллов по шкале MFM32.

Увеличение общего количества баллов по шкале оценки двигательных функций RULM с уровня на этапе включения сохранялось до 48 месяца при лечении рисдипламом [173].

Многоцентровое международное исследование JEWELFISH (NCT03032172) проводится с 2017 года по настоящее время и включает больных со всеми типами СМА в возрасте от 6 месяцев до 60 лет, раннее уже получавших препараты патогенетической терапии. В рамках исследования

проводится оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики рисдиплама у пациентов со СМА.

После лечения рисдипламом у пациентов, ранее получавших другой вид патогенетической терапии, имело место более чем двукратное повышение уровня белка SMN в крови по сравнению с исходным уровнем, которое сохранялось в течение 24-х месяцев [66, 67].

Особый интерес представляет исследование RAINBOWFISH (NCT03779334), в котором принимали участие 26 детей с 2 (n=8), 3 (n=13) и ≥4 (n=5) копиями гена *SMN2* на пресимптоматической стадии СМА.

В исследовании, которое проводится с 2019 года по настоящее время, была достигнута первичная конечная точка по доле младенцев, сидящих без опоры на 12-й месяц исследования: 7 из 8 младенцев с двумя копиями *SMN2* были способны сидеть без опоры в течение 30 секунд на 12-й месяц исследования, в том числе младенцы (n = 3), у которых при проведении ЭНМГ исследования амплитуда М-ответа была <1,5 мВ.

Младенцы, получавшие рисдиплам в течение как минимум 12 месяцев (n = 5), достигли почти максимальных баллов по шкале оценки моторных функций CHOP-INTEND к возрасту 4–5 месяцев. Через 4 месяца лечения общий балл по шкале CHOP-INTEND у 4/5 младенцев (80%) составил ≥ 60 баллов; у 1/5 младенцев (20%) - 58 баллов. Через 12 месяцев лечения рисдипламом большинство младенцев достигли максимального общего балла по шкале CHOP-INTEND – 64 балла [99].

В исследовании RAINBOWFISH пресимптоматические пациенты со СМА, получавшие лечение рисдипламом как минимум 12 месяцев, достигли большинства моторных навыков в соответствии с временными сроками ВОЗ для здоровых детей [14, 99].

Препарат LMI070 (бранаплам) изучался в рамках исследования фазы I/II на пациентах со СМА 1 типа после почти двухлетнего перерыва из-за проблем с безопасностью данных на животных. В 2021 г. компания Novartis выпустила официальное заявление о прекращении исследования бранаплама [167].

Поскольку основной причиной СМА является генетическая мутация, приводящая к потере белка SMN, очевидной стала проблема создания генного препарата, суть которого заключалась бы в введении здоровой копии гена *SMN1* в организм пациента.

Векторы на основе аденоассоциированного вируса (AAV) стали одним из наиболее часто используемых подходов генной терапии, при котором нуклеиновые кислоты вводятся в клетки хозяина для замены, подавления или восстановления гена [91].

В 2009 году Foust K.D. и соавт. наравне с другими исследователями продемонстрировали системную доставку генов (внутривенно) на основе аденоассоциированного вирусного вектора серотипа 9 (AAV9), который может проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и трансдуцировать клетки-мишени, включая нейроны спинного мозга, у мышей и обезьян [104, 218].

Первая фаза клинического исследования START (NCT03421977) препарата онасемноген абепарвовек (ранее - AVXS-101, вводимого пациентам внутривенно, началась в 2014 году и продолжалась 5 лет.

Механизм действия препарата онасемноген абепарвовек основан на доставке функционального гена *SMN1* рекомбинантным вектором на основе аденоассоциированного вируса 9-го серотипа. Трансген доставляется в клетки-мишени в виде самокомплементарной молекулы ДНК. Экспрессия трансгена управляется конститутивным гибридным промотором – куриным β-актином с цитомегаловирусным энхансером, что приводит к непрерывной и устойчивой наработке полноразмерного и функционально активного белка SMN [28, 113, 118].

В исследовании START, NCT03421977, принимали участие 15 младенцев: 3 получали низкую дозу и 12 - высокую дозу препарата онасемноген абпарвовек: все 15 пациентов дожили до 20 месяцев без необходимости в респираторной поддержке, при этом 11 пациентов достигли моторного навыка сидения без поддержки, а двое даже смогли самостоятельно

ходить [155, 156].. В результате исследования была подобрана терапевтическая доза препарата $2{,}0\times10^{14}$ вг/кг (вирусных геномов на килограмм массы тела).

С целью оценки эффективности применения препарата онасемноген абепарвовек были проведены исследования 3-й фазы STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP и SPR1NT (NCT03306277, NCT03461289, NCT03837184 и NCT03505099 соответственно). В результате проведения STR1VE-US и STR1VE-EU 44 и 59% пациентов соответственно смогли сидеть без посторонней помощи в течение 10 секунд через 18 месяцев после начала исследования [77, 159, 185]. В открытом исследовании однократного в/в введения онасемноген абепарвовека SPR1NT, проводимого в течение 24 месяцев, участвовали 30 пресимптомных пациентов со СМА 1-го типа с 2 или 3 копиями гена *SMN2* [209].

В III фазе исследования все пациенты к 14 месяцам жизни были живы и им не требовалась постоянная респираторная поддержка [207].

На момент окончания исследования 14 из 14 пациентов (100%) с 2-мя копиями гена *SMN2* достигли основной конечной точки эффективности — способности сидеть без поддержки в течение ≥30 секунд и 11 из 14 пациентов (78,6 %) достигли этого этапа в пределах возрастной нормы. 79% пациентов могли стоять без поддержки в течение ≥ 3 секунд и 50 % достигли этого этапа в пределах возрастной нормы. 64% освоили навык самостоятельной ходьбы и 36% достигли этого этапа в пределах нормального возрастного диапазона.

Также все пациенты с 3 копиями гена *SMN2* смогли стоять без поддержки, причем навык был достигнут в пределах возрастной нормы. Также абсолютное большинство пациентов освоили навык самостоятельной ходьбы так же в пределах возрастной нормы [207, 208].

Наряду с результатами проведенных клинических исследований данные реальной клинической практики также свидетельствуют, что раннее начало терапии у пресимптоматических детей позволяет развиваться им в соответствии с возрастными нормами [168].

В июне 2023 г. было завершена IIIb фаза клинического исследования SMART (NCT04851873) для оценки безопасности, переносимости и эффективности внутривенного введения онасемногена абепарвовека в течение 52 недель у пациентов весом от ≥8,5 до ≤21 кг и с любым количеством копий гена *SMN2*. У некоторых пациентов отмечались НЯ, такие как повышение уровней трансаминаз (проявление гепатотоксичности препарата) и транзиторная тромбоцитопения, которые были купированы [64, 65]. Исследование SMART доказало эффективность и безопасность онасемногена абепарвовека. Большая часть пациентов сохранила или улучшила моторные навыки, что говорит о клинической пользе проведения генной терапии у пациентов с более тяжелыми типами СМА [195].

Отечественное исследование Артемьевой и соавт. так же демонстрирует частое отсутствие клинических проявлений НЯ [6].

В работах Strauss К.А. и соавт. (2022г) указывается, что у пациентов с прогнозируемой СМА 1 типа (2 копии гена SMN2) при инициации терапии до появления симптомов может быть сформирован навык самостоятельного сидения [207], а у пациентов с ожидаемой СМА II типа прогнозируется способность ходить без поддержки [208].

В настоящий момент в Российской Федерации продолжаются активные исследования отечественных препаратов для генной терапии СМА. Например, компания BIOCAD проводит исследование ANB-004–1/BLUEBELL «Открытое несравнительное клиническое исследование безопасности и эффективности аденоассоциированного вирусного вектора с геном *SMN* (ANB-004 (АО «БИОКАД», Россия)) при его однократном внутривенном введении в возрастающих дозах детям со спинальной мышечной атрофией» [10]. Клиническое исследование находится в фазе I-II, и его проведение планируется до 2031 года включительно [21].

В 2020 году был создан Европейский консенсус по генной заместительной терапии при СМА, обновленная версия которого была опубликована в 2024 году [133, 134]. Первая версия консенсуса включала 11

консенсусных заявлений, в обновленный консенсус 2024 года также было добавлено 12-е. Большая часть заявлений касалось сроков инициации и ответа на генную терапию пациентов со СМА. В консенсусе от 2020 года, в частности, указывалось, что у симптоматических пациентов наиболее важными факторами, определяющими ответ на лечение, являются возраст дебюта клинической картины, продолжительность заболевания и статус моторных функций в начале лечения.

В отношении пресимптоматических пациентов наиболее важным прогностическим фактором степени тяжести и возраста дебюта заболевания авторы консенсуса определили количество копий гена *SMN2* ввиду отсутствия других биомаркеров заболевания. Также было отмечено, что раннее начало лечения (на пресимптоматической стадии) обуславливает заметно лучшие клинические исходы по сравнению с более поздним началом. В идеале промежуток времени между установлением диагноза и началом болезнь-модифицирующей терапии не должен превышать 14 дней.

Также в данном варианте консенсуса особое внимание было уделено вопросу применения тандемной или последовательной патогенетической терапии СМА. Было заявлено, что на момент публикации соглашения нет достаточной информации о том, что комбинация болезнь-модифицирующей терапии (например, генная терапия и нусинерсен) превосходит какой-либо из вариантов монотерапии [134].

В 2024 году консенсус по генозаместительной терапии спинальной мышечной атрофии был пересмотрен ввиду того, что с момента публикации первого консенсуса появились новые важные данные: более 3700 пациентов со СМА во всем мире получили лечение препаратом онасемноген абепарвовек [169]. Учитывая растущее количество доказательств его эффективности и безопасности, были представлены 11 обновленных положений и 1 новое.

В частности, в консенсусе 2024 года было отмечено, что риск повышения уровня печеночных ферментов связан с более старшим возрастом

и большей массой тела, что указано в зарубежных исследованиях [112, 175, 223].

В Консенсусе 2020 года, вскоре после одобрения препарата онасемноген абепарвовек, авторы предложили ограничение массы тела в 13,5 кг для проведения генной терапии у пациентов со СМА. В Консенсусе 2024 года группа экспертов уже подчеркнула важность проведения индивидуальной оценки риска/пользы, которая также учитывает другие доступные варианты терапии. Лечение другими болезнь-модифицирующими методами терапии или последующее интратекальное введение онасемногена абепарвовека, если имеет место приемлемое соотношение эффективности-безопасности, следует рассматривать как важную альтернативу.

Также в пересмотренном Консенсусе 2024 года срок применения генной терапии вместо 14 дней между установлением диагноза и началом болезнь-модифицирующей терапии был обозначен периодом «as soon as possible» ввиду того, что у пресимптоматических младенцев со СМА I типа симптомы заболевания могут развиться в течение нескольких дней. Пациенты с СМА I типа и/или 2 копиями *SMN2* должны рассматриваться как неотложные с медицинской точки зрения. Также в данном варианте консенсуса авторы сняли ограничение по весу в 13,5 кг для детей, получающих генную терапию с условием продолжаения сбора данных о безопасности и эффективности терапии. В пересмотренный Консенсус 2024 года было добавлено новое заявление: СМА должна быть включена в программы скрининга новорожденных в странах, где легко доступен по крайней мере один болезнь-модифицирующий метод лечения [133].

В 2021 г. российской рабочей группой практикующих врачей был создан отечественный Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения СМА.

Авторами были предложены критерии для выбора пациентов для проведения этиопатогенетической терапии: пресимптоматические пациенты; дети со СМА I типа в возрасте до 6 месяцев или течением болезни не более 2

месяцев; дети со СМА II типа в возрасте до 12 месяцев и течением болезни не более 2 месяцев; дети со СМА III типа – на усмотрение врачебной комиссии федерального лечебно-профилактического учреждения; готовность законных представителей отказаться от другого вида патогенетической терапии.

Консенсусом 2021 года был выдвинут запрет на комбинированную терапию СМА болезнь-модифицирующими препаратами; кроме того, было рекомендовано включение СМА в программу неонатального скрининга.

В 2023 году в РФ был создан Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения СМА (версия №2), в который рабочая группа внесла некоторые изменения [3].

Согласно российском консенсусам 2021 и 2023 гг., на данный момент недостаточно доказательств эффективности комбинированной терапии пациентов со СМА по сравнению с монотерапией, в связи с чем комбинированная терапия не должна применяться в рутинной клинической практике [3, 4].

В декабре 2021 года Золгенсма® была зарегистрирована в РФ.

В обновленном Консенсусе РФ 2023 года экспертная группа рекомендует не рассматривать критерии возраста назначения препарата и расширить возможность применения генозаместительной терапии у пациентов со СМА с массой тела до 21 кг.

Генозаместительная терапия может быть назначена пациентам с гомозиготной делецией гена *SMN1* без клинических проявлений, выявленным в ходе РНС.

Также в обновленном консенсусе по генной терапии был обсужден вопрос о применении последней у пациентов с 4 копиями гена *SMN2* без клинических проявлений заболевания, диагностированных в ходе неонатального скрининга [3, 7]. Поскольку имеется много данных, свидетельствующих о том, что пациенты с 4 копиями гена *SMN2* относятся к группе риска развития СМА и дебют заболевания у них может отмечаться в раннем детском возрасте [55, 111, 219].

В 2023 году впервые был обсужден вопрос о последовательной терапии. Указано, что у ряда пациентов с недостаточной эффективностью патогенетического лечения возможно рассмотреть этот вопрос [3].

1.4.2 Мультидисциплинарный подход

В современных условиях принципы лечения пациентов со СМА 5q претерпевают существенные изменения. Реактивный подход, основанный на принципе оказания медицинской помощи при наличии клинических симптомов СМА, изменяется на проактивный, когда мероприятия по лечению заболевания и профилактике развития осложнений начинаются еще на доклинической стадии болезни. В следовании данному подходу заложено создание мультидисциплинарной команды специалистов.

Необходимо, чтобы каждый пациент со СМА находился под курацией мультидисциплинарной команды, и в зависимости от функционального класса больного (лежачие, сидячие, ходячие) постоянно получал реабилитационное лечение, а также проходил комплексное обследование не реже 1 раза в 6-12 месяцев [16, 197].

При выполнении реабилитационных мероприятий пациенту со СМА необходимо ежедневное проведение кинезиотерапии и ЛФК (растяжение, позиционирование, поддержание мобильности, массаж), а также использование индивидуально подобранных технических средств реабилитации (ТСР): ортезов, аппаратов, корсетов, вертикализаторов, колясок активного типа и с электроприводом, функциональные кресла и др. [1, 25, 26, 144].

Одним из наиболее важных аспектов ведения пациента со СМА 5q являются оценка и поддержка респираторной функции. Важно, что мероприятия по очистке дыхательных путей и их вентиляции показаны не только при наличии явных клинических проявлений, но и на более ранних этапах заболевания с профилактической целью [16, 102]. Поскольку у пациентов со СМА имеет место деформации грудной клетки и недоразвитие

легких, нарушение откашливания мокроты, гиповентиляция во время сна, важным аспектом ведения больных является респираторное сопровождение, которое заключается в регулярном мониторинге в крови уровней кислорода и углекислого газа, спирометрии, использовании ручных техник откашливания, Амбу-терапии, постуральном дренаже и перкуссионном массаже, откашливании с применением инсуфлятора-аспиратора, неинвазивной вентиляции легких (нИВЛ) [102]. Актуальным также является применение медикаментозного контроля гиперсаливации и санация избыточного количества слюны с помощью электроотсоса; исключение использования муколитиков и раннее применение антибактериальной терапии при респираторных инфекциях. Однако не рекомендуется применять антибактериальные препараты с превентивной целью без видимых показаний [102, 143].

Все пациенты с тяжелой стадией СМА и с дисфункцией дыхательной мускулатуры должны быть обеспечены аппаратами BiPAP-терапии для проведения нИВЛ на дому [102]. При недостаточно эффективной НИВЛ пациентам показана установка трахеостомы и проведение инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) [204].

В связи с формированием дисфагии, ослаблением перистальтики, нарушением эвакуационной функции желудка и формированием гастроэзофагального рефлюкса (ГЭР) у больных со СМА с периодичностью 1 раз в 6 месяцев должны осуществляться контроль бульбарной функции, оценка работы желудочно-кишечного тракта, диетологическое сопровождение и нутритивная поддержка при нарушении глотания, аспирации еды, дисфункции ЖКТ (запоры, гастроэзофагиальный рефлюкс, гастростаз, аэрофагия, нарушение веса), а также коррекция метаболических нарушений (гипогликемия, гипокальцемия, гиповитаминоз D) [158].

У пациентов со СМА крайне необходима своевременная вакцинопрофилактика. В течение первых двух лет жизни важно провести введение препарата паливизумаба против респираторно-синцитиального

вируса (РСВ), вакцинация против пневмококковых и гемофильной инфекций и ежегодная профилактика гриппа [44, 102, 196].

Хирургическое лечение пациентов со СМА 5q, в основном, заключается в выполнении корректирующего хирургического вмешательства в связи с развитием сколиотических деформаций позвоночника, болевым синдромом при патологии опорно-двигательного аппарата и с частыми переломами из-за возникающего остеопороза [9, 30, 158].

При нарушении глотания, наличии гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни, высоком риске развития аспирационного синдрома, а также нутритивной недостаточности решается вопрос об установке назогастрального зонда [164], либо проведении гастростомии [46] с фундопликацией по Ниссену [88]. Кормление пациентов со СМА, получающим пищу через зонд/гастростому, должно осуществляться специальными смесями для энтерального питания [158]. Также важно проводить всем пациентам профилактические осмотры у врача–стоматолога.

В последнее время большое внимание уделяется вопросам социальной адаптации детей со СМА, ранней интеграции пациентов в дошкольные и школьные учреждения, получения ими профессии и работы, обеспечение больных мерами социальной защиты [15, 32, 198].

Таким образом, спинальная мышечная атрофия – тяжелое заболевание, характеризующееся высоким уровнем инвалидизации и смертности. Современная диагностика детей со СМА 1 типа базируется на генетическом тестировании, которое точно выявляет наличие или отсутствие заболевания и выступает основным методом выявления СМА у пациентов.

На сегодняшний день медицина достигла значительных успехов в терапии СМА. Существуют препараты патогенетической терапии, такие как нусинерсен, рисдиплам, онасемноген абепарвовек. Внедрение в клиническую практику РНС значительно повышает эффективность проводимого лечения ввиду того, что оно проводится у детей на пресимптоматической стадии

заболевания. Таким образом, выявление пациентов со СМА с помощью РНС необходимо для как можно более ранней инициации терапии.

Используются шкалы, позволяющие оценить моторные навыки ребенка, что так же служит индикатором прогрессирования заболевания и эффективности терапии.

После назначения патогенетической терапии необходим контроль динамики состояния ребенка. Поскольку в настоящее время не разработаны инструментальные и лабораторные методики, которые позволили бы дать объективную оценку динамике СМА I типа на фоне лечения, представляется важным определение нейрофизиологических и биохимических маркеров заболевания. Такими перспективными стандартными подходами представляются метод ЭНМГ и определение уровней цепей НФ в сыворотке крови пациентов. На сегодняшний день такой метод диагностики СМА у детей и определения динамики заболевания, как оценка по шкалам, носят субъективный характер ввиду того, что обследование проводится разными клиницистами, и в их оценке моторных функций могут отмечаться значимые погрешности. Именно поэтому необходимо стандартизировать клинические подходы, выработать единые показатели эффективности патогенетической терапии детей со СМА I типа, а также у пациентов на пресимптоматической стадии заболевания.

В настоящий момент перспективными биомаркерами СМА являются белки нейрофиламентов (НФ), которые экспрессируются в нейронах и обнаруживаются в крови и СМЖ пациентов. На сегодняшний день данные об уровнях НФ в сыворотке крови и СМЖ у детей младшего возраста и младенцев немногочисленны, и они указывают, что при нейрональном повреждении уровень НФ в крови и СМЖ повышается [82, 153, 215]. Быстрое снижение концентрации НФ в крови у пациентов после проведения генной терапии свидетельствует об их важности в качестве ценного биомаркера тяжести заболевания, а также оценки эффективности лечения и прогноза ее результата.

ЭНМГ также является перспективным методом оценки динамики заболевания у детей со СМА. Известно, что такие показатели, как площадь М-ответа, скорость проведения, латентность и амплитуда коррелируют с тяжестью заболевания [128]. Соответственно, после проведения генной терапии препаратом онасемногеном абепарвовек важно оценивать величину этих показателей в динамике. Однако в настоящее время в России отсутствуют верифицированные нормативные показатели стимуляционной ЭМГ у детей раннего возраста. Представляется необходимым дальнейшее определение референтных значений ЭМГ и цепей НФ для стандартизации методов объективной оценки эффективности патогенетической терапии СМА.

Таким образом, определение нормативных параметров ЭМГ, уровней НФ в сыворотке крови, а также изучение этих показателей в динамике при СМА I типа и у пациентов на пресимптоматической стадии заболевания является актуальной проблемой современной медицины.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материалы и дизайн исследования

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, заведующая – Кузенкова Л.М. Директор центра – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, Фисенко Андрей Петрович.

Набор детей проводился в научно-клинических подразделениях ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России: отделении психоневрологии и нейрореабилитации центра детской психоневрологии, руководитель - доктор медицинских наук, профессор Кузенкова Людмила Михайловна, консультативно-диагностическом центре, и.о. главного врача – кандидат медицинских наук Петрачкова Марина Сергеевна, а также в Центре Междисциплинарной стоматологии и неврологии (ЦМСиН), главный врач – доктор медицинских наук, профессор Сойхер Михаил Григорьевич и ГБУ здравоохранения Московской области «Видновский перинатальный центр», главный врач – кандидат медицинских наук Белоусова Тамара Николаевна.

Лабораторная часть исследования выполнена в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии лабораторного отдела ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России, руководитель – доктор медицинских наук Семикина Елена Леонидовна.

В исследование было включено 85 неврологически здоровых детей и 79 пациентов с установленным диагнозом СМА.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

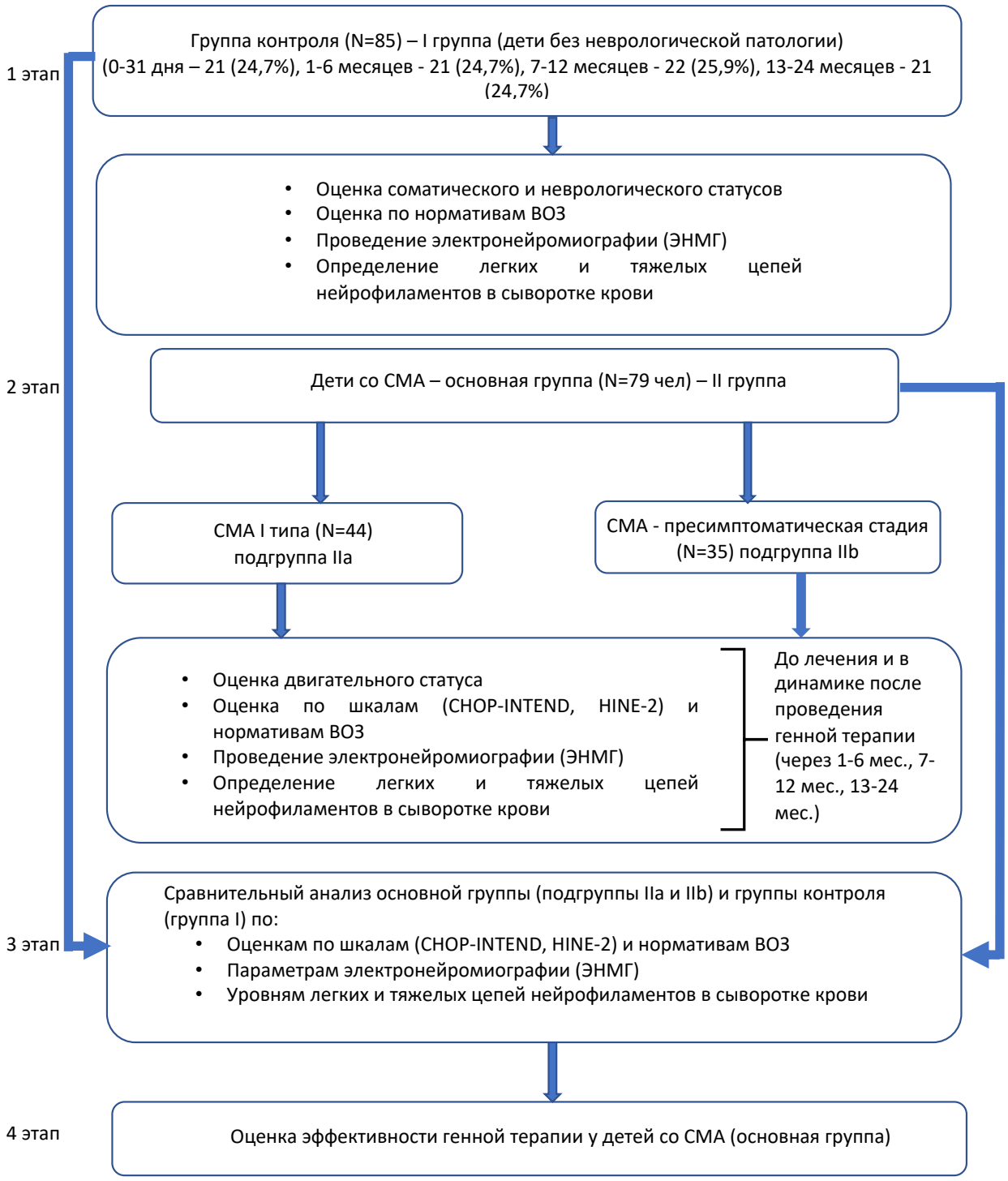


Рисунок 2. Дизайн проведенного исследования

Исследование включало в себя 4 этапа.

I этап.

На первом этапе проводилось клинико-инструментальное обследование детей, включенных в группу контроля (группа I).

В группу 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.

У всех детей исследовались соматический и неврологический статусы, определялись основные этапы моторного развития с применением нормативных показателей развития детей по рекомендациям ВОЗ (см. Приложение 1), оценивалось психоречевое развитие (по методике Петрухина А.С.) [23], выполнялась ЭНМГ и проводилось определение уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в 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

II этап

На втором этапе осуществлялось проспективное наблюдение пациентов со СМА (II группа) до и после применения генной терапии. В состав этой группы вошло 79 детей.

У всех пациентов диагноз СМА был установлен с применением молекулярно-генетических методов. Выделение геномной ДНК осуществлялось с помощью набора реактивов HiPure Blood DNA Mini Kit (Magen, Китай) и MagPure Universal DNA Kit (Magen, Китай) на автоматических станциях QIAcube (QIAGEN, Германия), а также Auto-Pure 96 (Allsheng, Китай). Оценку качества и количества выделенных образцов нуклеиновых кислот проводили при помощи спектрофотомера NanoPhotometer N60 (Implen, Германия), а также флуориметрически с использованием флуориметра нового поколения Qubit 3.0 (Invitrogen, США).

Наличие гомозиготной делеции детектировали с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени, для постановки реакции использовали реакционную смесь SYBR Green (Евроген, Россия). Для амплификации использовали амплификатор с возможностью детекции флуоресценции CFX96 Real-Time System (Bio-rad, США). Определение числа копий генов SMN1 и SMN2 выполняли методом мультиплексной лигазной цепной реакции (MLPA) с использованием набора SALSA MLPA Probemix P021-B1 SMA (MRC Holland). Капиллярный электрофорез проводили на секвенаторе 3500XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Hitachi, США). Для анализа результатов использовали программу COFFALYSER.Net.

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. 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. У 22-х (50%) детей диагноз СМА был верифицирован до внедрения в РФ

расширенного неонатального скрининга в связи с развитием клинической картины заболевания, у 22-х (50%) пациентов СМА была выявлена в рамках расширенного неонатального скрининга.

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.

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, (см. Приложения 2, 3, 4), а также психоречевое развитие о стандартной методике (Петрухин А.С., 2018) [23], выполнялась ЭНМГ, а также определялись уровни легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в 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

III этап.

На третьем этапе 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.

IV этап.

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

2.2 Методы исследования

Всем детям проводился соматический и неврологический осмотры, оценивалось психоречевое развитие.

Соматический осмотр заключался в оценке состояния дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной систем. Неврологический осмотр включал в себя исследование функций черепных нервов, двигательной сферы, исследование чувствительной, координаторной, вегетативной сфер.

Изучение показателей психоречевого развития заключалось в определении уровней психического и речевого развития [23]. В рамках это исследования определялись социальные и поведенческие навыки детей разных возрастных групп:

- Новорожденный ребенок – познание окружающего мира основано на кожных реакциях и ощущениях.
- 1-3 месяца – появление улыбки.
- 3-6 месяцев – появление эмоциональной реакции, смеха в ответ на ласковое обращение, комплекс оживления и радостные крики.
- 6-9 месяцев – ребенок внимательно следит за падающей игрушкой, произвольно выпуская ее из рук. Отмечается активная познавательная деятельность.
- 9-12 месяцев – угасание комплекса оживления, появление простых слов, сюжетных игр. Ребенок исполняет простые команды, отличает «своих» от «чужих».
- С 12-ти месяцев – активно развивается навык ходьбы, ребенок осознанно переступает через препятствия.
- С 1,5 года – подражательные действия, усложнение сюжетных игр. Начинает активно формироваться устная речь.

При исследовании психоречевых навыков учитывались общее соматическое состояние ребенка, его эмоциональный фон и способность к коммуникации.

У детей из группы контроля (группа I) оценка моторного развития осуществлялась только с применением рекомендаций ВОЗ по 6-ти нормативным показателям достижения этапов моторного развития детей:

сидение без поддержки, стояние с поддержкой, ползание, хождение с поддержкой, самостоятельное стояние без поддержки, самостоятельная ходьба.

У пациентов со СМА (группа II) двигательные функции анализировались на основании применения шкал оценки моторных функций, выбор шкалы осуществлялся с учетом возраста и уровня развития двигательных функций [16, 20, 29, 110]:

- Шкала HINE-2 - шкала глобальных моторных навыков. Данная шкала включает в себя 8 пунктов: удержание головы, способность сидеть, сознательный захват, способность брыкаться (в положении лежа), способность переворачиваться, способность ползать, способность стоять, способность ходить. Применяется у детей в возрасте от 2-х до 24-х месяцев, максимальное количество баллов - 26 (см. Приложение 4).
- Шкала CHOP-INTEND – тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорождённых. Применяется у детей до 2-летнего возраста, а также у пациентов со СМА I типа функционального класса «non sitting». Шкала состоит из 16-ти пунктов, каждый моторный навык оценивается по шкале от 0 до 4-х баллов, где 0 – отсутствие ответа, а 4 – полный ответ. Максимальный балл оценки – 64 (см. Приложение 2).
- Шкала HFMSE - шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит. Является утвержденным инструментом для оценки двигательной функции у детей и взрослых с СМА II и III типов, а также у пациентов со СМА I типа функционального класса «sitting». Расширенная шкала состоит из 33-х пунктов (расширенная шкала), максимальный балл – 66 (см. Приложение 3).
- Рекомендации ВОЗ по 6-ти нормативным показателям достижения этапов моторного развития детей: сидение без поддержки, стояние с поддержкой, ползание, хождение с поддержкой, самостоятельное стояние без поддержки, самостоятельная ходьба (см. Приложение 1).

На лабораторном этапе у всех детей, включенных в исследование, методом иммуноферментного анализа (ИФА) были исследованы уровни цепей нейрофиламентов (легкие и тяжелые).

Забор крови для исследования осуществлялся в строго ограниченном количестве из периферических вен, после оценки соматического статуса ребенка, а также учитывая массу тела пациента. Забор проводился только после получения информированного согласия родителей/законных представителей ребенка.

Концентрацию нейрофиламентов в сыворотке крови (пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа с применением следующих наборов реактивов: для определения протеина нейрофиламента 68 kDa (Neurofilament triplet L protein) «ELISA Kit for Neurofilament, Light Polypeptide (NEFL)»; протеина нейрофиламента 200 kDa (Neurofilament triplet H protein) «ELISA Kit for Neurofilament, Heavy Polypeptide (NEFH)», производства Cloud-Clone Corp (Китайская Народная Республика) с использованием оборудования «Tecan AustriaSunrise» и «Tecan Austria HydroFlex» (Австрия).

При инструментальном исследовании проводилась ЭНМГ в области поверхности локтевого нерва, так же после получения информированного согласия родителей/законных представителей ребенка.

ЭНМГ выполнялось с помощью 2-канального электронейромиографа «Нейро-МВП-Микро» с использованием стандартных биполярных одноразовых накожных электродов. Осуществлялось тестирование двигательных волокон локтевого нерва детей, при этом регистрирующий электрод располагался над hypothenar в области проекции мышцы, отводящей 5-й палец кисти, референтный электрод — на 2-й фаланге 5-го пальца. Электрическая стимуляция проводилась в области проекции локтевого нерва 1 см проксимальнее запястья в нижней трети по внутреннему краю предплечья (1 точка) и в области локтя (2 точка). Это позволило определить основные параметры негативного пика дистального М-ответа (при стимуляции в первой

точке) — латентность, амплитуду и площадь, а также рассчитать СРВ по двигательным волокнам дистальной части локтевого нерва — на предплечье.

У пациентов группы II исследования ЭНМГ, уровней НФ, оценка по шкалам двигательного развития проводились в динамике через 6, 12, 18 и 24 месяца.

На основании статистического анализа полученных результатов были выполнены основные задачи исследования, а также определены предикторы эффективности патогенетической терапии у детей со СМА (пациенты со СМА I типа и пациенты с пресимптоматической стадией СМА).

2.3. Методы статистической обработки полученных результатов

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 (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп

по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

В связи с тем, что значения большинства показателей не подчинялись нормальному распределению, направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент корреляции интерпретировался по шкале Чеддока: 0,1-0,3 – слабый; 0,3-0,5 – умеренный; 0,5-0,7 – заметный; более 0,7 – высокий.

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

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ДЕТЕЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ГРУППУ КОНТРОЛЯ (ГРУППА I)

3.1 Клиническая оценка детей, включенных в группу контроля

Результаты главы опубликованы в статьях «Нормативные показатели стимуляционной электромиографии у детей раннего возраста» и «Нормативные показатели стимуляционной электромиографии у детей раннего возраста» [38].

В исследование были включены 85 неврологически здоровых детей, которые вошли в группу контроля (группа I). Гендерное распределение составило: 46 (54,1%) мальчиков и 39 (45,9%) девочек. Показатели возраста в этой группе соответствовали нормальному распределению и описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Описательная статистика количественных переменных возраста включенных в группу контроля детей представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение по возрасту детей, включенных в группу контроля

Возрастные категории (мес)	**M ± SD**	**95% ДИ**	**n**	**Min**	**max**
до 1 мес	0,31 ± 0,28	0,18 – 0,44	21	0,07	0,95
1-6 мес	3,05 ± 1,69	2,28 – 3,82	21	1,00	6,00
7-12 мес	9,55 ± 1,97	8,67 – 10,42	22	7,00	12,00
13-24 мес	17,19 ± 2,93	15,86 – 18,52	21	13,00	23,00
Возраст по всей группе сравнения (мес)	7,55 ± 6,79	6,08 – 9,01	85	0,07	23,00

Каждый из 85 детей, включенных в группу контроля, полностью соответствовал критериям включения и исключения в данное исследование. То

есть, все дети этой группы на момент рождения имели гестационный возраст от 37 недель до 40 недель беременности, не имели отягощенного перинатального анамнеза (оценка по шкале APGAR при рождении 8 баллов и выше; вес 2400 грамм и более; без признаков асфиксии и/или гипоксии; не требующие перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии; не имеющие видимых пороков развития, не требующие экстренного или планового хирургического лечения в раннем возрасте).

Все дети до включения в группу контроля осматривались педиатром для исключения соматических заболеваний желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем.

Для оценки двигательного, психического, предречевого и речевого развития все дети группы контроля осматривались неврологом по стандартной методике [23].

Дети, тестированные в возрасте от 0 до 30 дней, при неврологическом осмотре не имели общемозговых или менингеальных симптомов, патологии черепных нервов, изменений мышечного тонуса, повышения или снижения/отсутствия сухожильных рефлексов. У каждого ребенка при осмотре определялись рефлексы новорожденного. При бодрствовании в положении лежа на спине у всех детей наблюдалась спонтанная хаотичная двигательная активность верхними и нижними конечностями.

Для детей в возрасте от 1 до 6 месяцев при неврологическом осмотре было характерно отсутствие общемозговых или менингеальных симптомов, патологии черепных нервов, изменений мышечного тонуса, повышения или снижения/отсутствия сухожильных рефлексов. Большинство рефлексов новорожденного было редуцировано к возрасту 2-х месяцев; ладонно-ротовой рефлекс, симметричный и асимметричный шейный тонические рефлексы, рефлексы Галанта и Переса подвергались редукции к 4-м месяцам жизни. При бодрствовании в положении лежа на спине и на животе у всех детей отмечалась адекватная двигательная активность верхними и нижними конечностями У всех детей определялись фиксация взора к возрасту 1 месяца и слежение за

движущимся предметом к 2-м месяцам; с 2-х месяцев все дети более 10 секунд держали голову в положении на животе; к 4-м месяцам группировались при пробе на тракцию; к 5-м месяцам переворачивались на живот. В возрасте 3 месяцев у каждого ребенка этой группы был сформирован комплекс оживления на эмоциональное общение и элементы гуления, что указывало на адекватное развитие коммуникативных и когнитивных функций.

Дети, тестированные в возрасте от 7 до 12 месяцев, при неврологическом осмотре не имели общемозговых или менингеальных симптомов, патологии черепных нервов, изменений мышечного тонуса, повышения или снижения/отсутствия сухожильных рефлексов. Двигательное развитие всех детей из группы контроля соответствовало этапам развития согласно критериям ВОЗ: в диапазоне от 4-х до 9-ти месяцев каждый ребенок мог сидеть без опоры, в диапазоне от 5-ти до 11-ти месяцев – стоять с поддержкой, в диапазоне от 5,5 до 13-ти месяцев – ползать на четвереньках, в диапазоне от 6,5 до 13,5 месяцев – ходить с поддержкой. Все дети группы контроля имели нормальное развитие психических и предречевых функций: к 8-ми месяцам отмечалась четкая дифференциация «свой-чужой» и появление лепета, к 10-ти месяцам – предметная деятельность, манипуляция с предметами, к 12-ти месяцам – понимание отдельных обращенных слов и своего имени.

У детей, осмотренных в возрасте 13-24 месяцев, также отсутствовали общемозговые или менингеальные симптомы, патология черепных нервов, изменения мышечного тонуса, не наблюдалось повышение или снижение/отсутствие сухожильных рефлексов. Двигательное развитие всех детей соответствовало этапам развития по критериям ВОЗ: в диапазоне от 7-ми до 17-ти месяцев каждый ребенок мог стоять самостоятельно не менее 10 секунд; в диапазоне от 8-ми до 17,5 месяцев жизни – ходить без опоры. Все дети этой группы имели нормальное развитие коммуникативных, когнитивных и предречевых функций – понимание простой обращенной речи; активный поиск контакта с окружающими; экспрессивная речь соответствовала возрастной норме [23].

3.2 Электронейромиографическая оценка детей, включенных в группу контроля

Всем 85 неврологически здоровым детям из группы контроля было проведено стимуляционное ЭМГ исследование локтевого нерва с регистрацией М-ответа с мышцы, отводящей пятый палец кисти. Определялись дистальная латентность М-ответа, амплитуда и площадь негативного пика М-ответа, полученного при электрической стимуляции локтевого нерва в области запястья, а также скорость распространения возбуждения (СРВ) по локтевому нерву на уровне предплечья.

Несмотря на то, что полученные данные в группе контроля для каждого параметра подчинялись нормальному распределению, они описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3), минимума (min) и максимума (max). Это было связано с тем, что полученные результаты в дальнейшем сравнивались с данными пациентов со СМА, где значения большинства показателей ЭМГ не подчинялись нормальному распределению.

Основные параметры М-ответа мышцы, отводящей пятый палец кисти при электрической стимуляции локтевого нерва в области запястья и СРВ по двигательным волокнам локтевого нерва на предплечье представлены в таблице 2.

В группе контроля была выявлена отчетливая динамика при оценке амплитуды и площади негативного пика М-ответа, полученного при электрической стимуляции локтевого нерва в дистальной точке в области запястья – минимальные значения наблюдались в возрасте детей до 1 месяца, затем определялось наиболее резкое повышение значений в возрасте 1-6 месяцев и затем более медленное, но также значимое повышение показателей в возрастных периодах 7-12 месяцев и 13-24 месяцев жизни.

Таблица 2 - Значения амплитуды, площади, латентности М-ответа мышцы, отводящей пятый палец кисти, и скорости распространения возбуждения по локтевому нерву в области предплечья у детей группы контроля

Показатели	**Категории**	**Возраст (группа)**			**p**
		Me	**$Q_1 – Q_3$**	**N**	
Амплитуда М-ответа (мВ)	до 1 мес	1,80	1,40 – 2,40	21	<0,001*
	1-6 мес	5,20	4,20 – 5,80	21	$p_{1\text{-}6\ мес\ –\ до\ 1\ мес} < 0,001$
	7-12 мес	5,85	5,53 – 7,25	22	$p_{7\text{-}12\ мес\ –\ до\ 1\ мес} < 0,001$
	13-24 мес	6,50	6,00 – 6,90	21	$p_{13\text{-}24\ мес\ –\ до\ 1\ мес} < 0,001$ $p_{13\text{-}24\ мес\ –\ 1\text{-}6\ мес} = 0,014$
Площадь М-ответа (мс*мВ)	до 1 мес	3,90	3,30 – 4,30	21	<0,001*
	1-6 мес	9,10	7,90 – 10,00	21	$p_{1\text{-}6\ мес\ –\ до\ 1\ мес} = 0,001$
	7-12 мес	11,35	9,43 – 12,53	22	$p_{7\text{-}12\ мес\ –\ до\ 1\ мес} <0,001$
	13-24 мес	13,60	10,40 – 15,20	21	$p_{13\text{-}24\ мес\ –\ до\ 1\ мес} < 0,001$ $p_{13\text{-}24\ мес\ –\ 1\text{-}6\ мес} = 0,002$
Дистальная латентность М-ответа (мс)	до 1 мес	2,80	2,60 – 3,20	21	<0,001*
	1-6 мес	2,20	2,00 – 2,40	21	$p_{1\text{-}6\ мес\ –\ до\ 1\ мес} < 0,001$
	7-12 мес	1,95	1,90 – 2,08	22	$p_{7\text{-}12\ мес\ –\ до\ 1\ мес} < 0,001$
	13-24 мес	2,10	2,00 – 2,30	21	$p_{13\text{-}24\ мес\ –\ до\ 1\ мес} <0,001$ $p_{7\text{-}12\ мес\ –\ 1\text{-}6\ мес} = 0,030$
СРВ (м/с)	до 1 мес	23,00	20,80 – 26,90	21	<0,001*
	1-6 мес	37,20	33,50 – 41,30	21	$p_{1\text{-}6\ мес\ –\ до\ 1\ мес} = 0,007$
	7-12 мес	46,85	45,82 – 52,38	22	$p_{7\text{-}12\ мес\ –\ до\ 1\ мес} < 0,001$
	13-24 мес	53,30	50,90 – 55,30	21	$p_{13\text{-}24\ мес\ –\ до\ 1\ мес} < 0,001$ $p_{7\text{-}12\ мес\ –\ 1\text{-}6\ мес} = 0,005$ $p_{13\text{-}24\ мес\ –\ 1\text{-}6\ мес} < 0,001$

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

СРВ – скорость распространения возбуждения

Сходная динамика была выявлена при оценке СРВ по двигательным волокнам локтевого нерва на предплечье – минимальные значения также наблюдались в возрасте детей до 1 месяца, затем определялось достоверное, значимое увеличение СРВ в возрастных диапазонах 1-6 месяцев, 7-12 месяцев

и 13-24 месяцев жизни, при этом повышение значений СРВ носило более равномерный характер.

Между ЭНМГ-показателями различных возрастных категорий (до 1 мес., 1-6 мес., 7-12 мес., 13-24 мес.) по каждому анализируемому параметру был проведен сравнительный анализ. По амплитуде, площади, латентности М-ответа и СРВ по двигательным волокнам локтевого нерва были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) по критерию Краскела–Уоллиса. (см. таблицу 2 и рисунки 3-6).

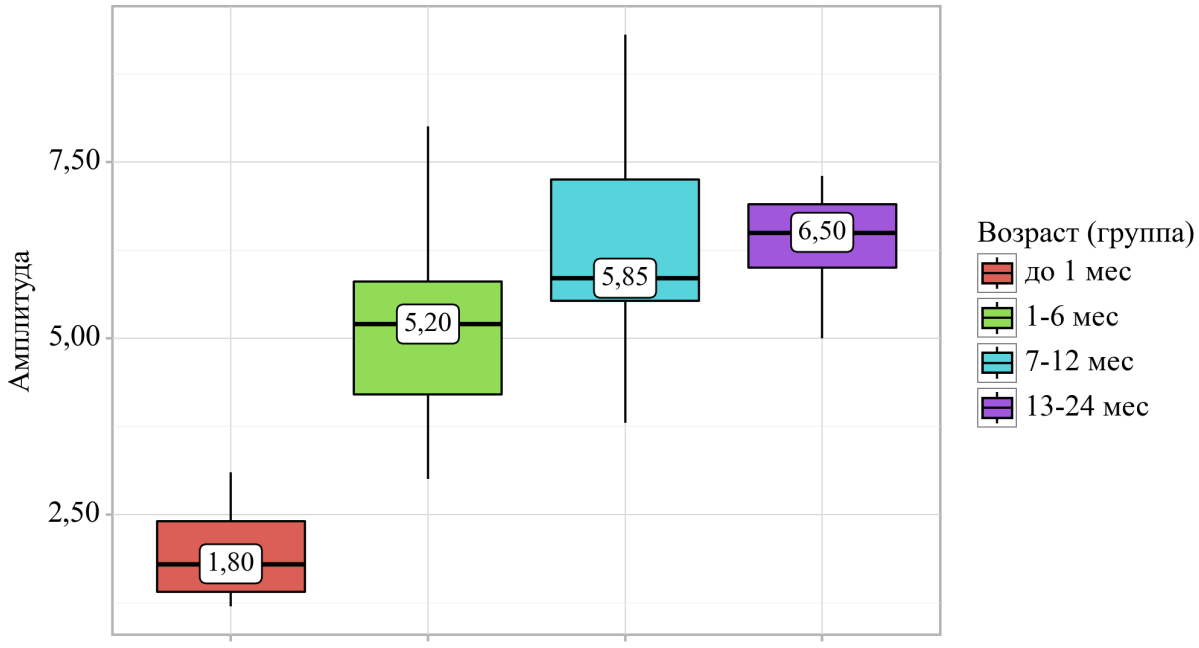


Рисунок 3. Изменение амплитуды (мВ) М-ответа мышцы, отводящей пятый палец кисти при электрической стимуляции локтевого нерва в области запястья в зависимости от возраста детей группы контроля

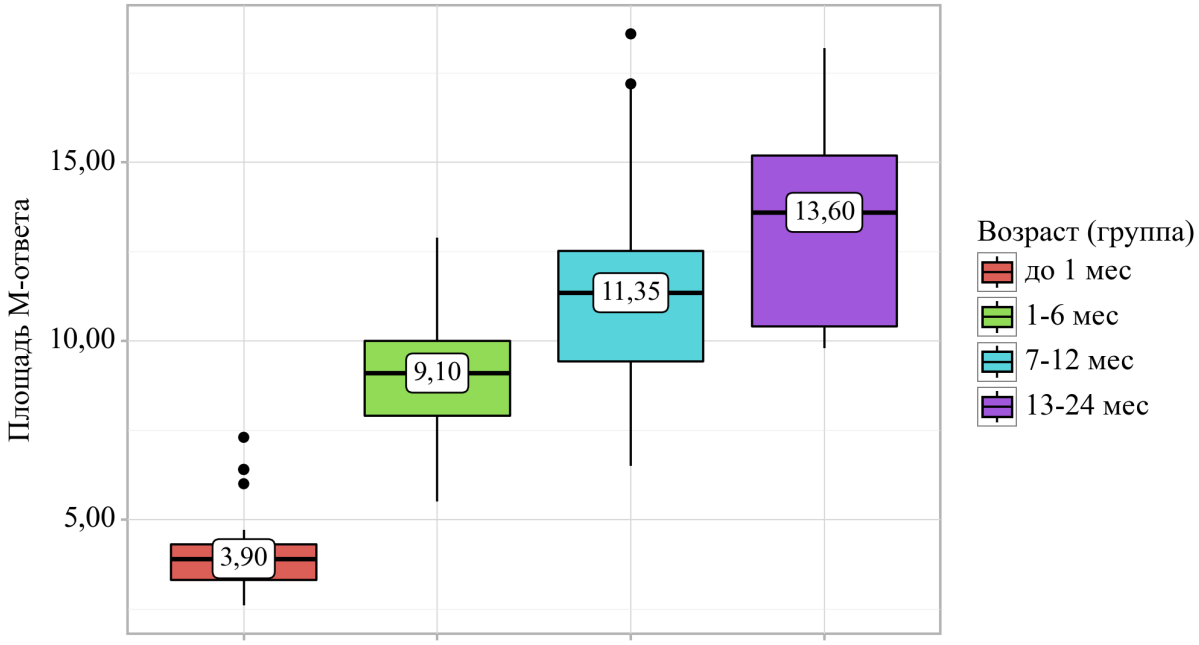


Рисунок 4. Изменение площади (мс*мВ) М-ответа мышцы, отводящей пятый палец кисти при электрической стимуляции локтевого нерва в области запястья в зависимости от возраста детей группы контроля

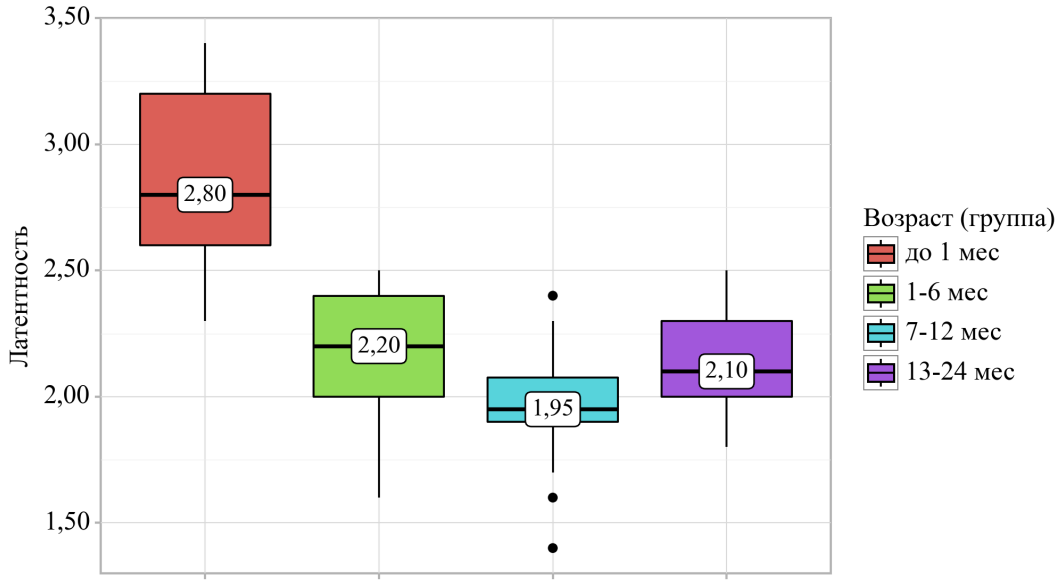


Рисунок 5. Изменение дистальной латентности (мс) М-ответа мышцы, отводящей пятый палец кисти при электрической стимуляции локтевого нерва в области запястья в зависимости от возраста детей группы контроля

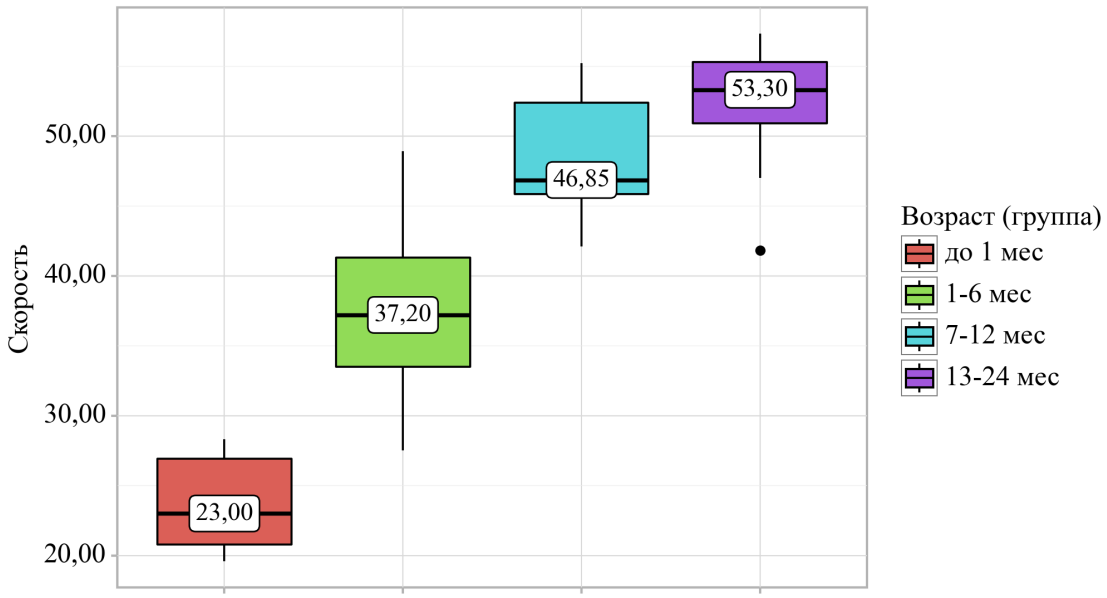


Рисунок 6. Изменение скорости (м/с) распространения возбуждения по локтевому нерву на уровне предплечья в зависимости от возраста детей группы контроля

Таким образом, было отмечено постепенное повышение амплитуды, площади М-ответа и СРВ по локтевому нерву при увеличении возраста неврологически здоровых детей, что отражает процесс формирования периферической нервной системы, в том числе нормальной миелинизации периферических нервов детей раннего возраста.

3.3 Оценка показателей уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у пациентов группы контроля

Из 85 детей, вошедших в группу контроля, уровень легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови, определялся у 76. С учетом исключения 9 пациентов из исследования по техническим причинам, распределение детей по возрастным категориям при исследовании НФ в группе сравнения представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение детей по возрастным категориям при исследовании НФ, включенных в группу контроля

	n	**M ± SD**	**95% ДИ**	**Me [Q1; Q3]**	**min**	**max**
Возраст по всей группе контроля (мес)	76	7,65 ± 7,64	5,9 – 9,39	5,5 [0,16; 11,25]	0,07	24,00
Возрастные категории (мес)	**n**	**M ± SD**	**95% ДИ**	**Me [Q1; Q3]**	**min**	**max**
до 1 мес	24	0,13 ± 0,05	0,11 – 0,15	0,13 [0,10; 0,16]	0,07	0,20
1-6 мес	18	4,67 ± 0,97	4,18 – 5,15	5,00 [4,00; 5,00]	3,00	6,00
7-12 мес	18	9,44 ± 1,89	8,51 – 10,38	10,00 [7,25; 11,00]	7,00	12,00
13-24 мес	16	20,25 ± 3,53	18,37 – 22,13	19,00 [18,00; 24,00]	14,00	24,00

Полученные показатели уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови как при исследовании в отдельных возрастных диапазонах, так и всей группы в целом не подчинялись нормальному распределению и описывались при помощи значений медианы (Me), процентилей (от 5^{th} до 95^{th}), минимума (min) и максимума (max) (таблицы 4 и 5).

Таблица 4 - Уровни легких цепей НФ в сыворотке крови у детей в группе контроля

	M ± SD	**95% ДИ**	**n**	**min**	**max**	**5 th**	**10 th**	**25 th**	**50 th**	**75 th**	**90 th**	**95 th**
Возраст по всей группе контроля												
	6,24 ± 4,73	5,16 – 7,32	76	1,00	18,6	1,90	2,05	2,50	4,00	9,58	13,7	15,2

Таблица 4 - Уровни легких цепей НФ в сыворотке крови у детей в группе контроля (продолжение)

Возрастные категории												
до 1 мес	4,38 ± 2,99	3,12 – 5,65	24	1,00	14,5	1,32	1,99	2,20	3,65	5,70	7,25	9,15
1-6 мес	5,51 ± 4,81	3,11 – 7,90	18	2,10	17,1	2,10	2,17	2,50	3,20	6,25	14,06	15,82
7-12 мес	7,46 ± 4,65	5,15 – 9,77	18	1,90	15,1	1,90	2,11	3,75	6,85	11,30	13,06	14,67
13-24 мес	8,46 ± 5,84	5,35 – 11,57	16	1,90	18,6	2,05	2,10	3,35	7,55	12,65	15,90	18,07

Таблица 5 - Уровни тяжелых цепей НФ в сыворотки крови у детей в группе контроля

	M ± SD	**95% ДИ**	**n**	**min**	**max**	**5 th**	**10 th**	**25 th**	**50 th**	**75 th**	**90 th**	**95 th**
Возраст по всей группе контроля												
	9,94 ± 6,00	8,57 – 11,31	76	3,00	29,4	3,68	4,00	5,80	8,70	12,00	16,9	24,5
Возрастные категории												
до 1 мес	9,17 ± 4,66	7,21 – 11,14	24	3,00	21,8	3,57	4,65	6,75	8,00	10,25	15,06	19,31
1-6 мес	7,92 ± 3,95	5,96 – 9,88	18	3,20	17,4	3,54	3,81	5,05	7,45	9,55	12,88	14,51

Таблица 5 - Уровни тяжелых цепей НФ в сыворотки крови у детей в группе контроля (продолжение)

7-12 мес	11,0 ± 8,63	6,71 – 15,29	18	8,00	3,70	3,87	4,04	5,23	7,45	12,58	28,02	29,06
13-24 мес	12,16 ± 5,66	9,14 – 15,17	16	5,40	4,40	5,15	6,70	9,00	11,30	13,15	20,50	24,50

Полученные в нашем исследовании значения уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотки крови у детей без неврологической симптоматики подтверждаются международными данными о вариативности показателей как у детей, так и у взрослых при использовании различных наборов для ИФА [95, 122].

В дальнейшем, внутри группы контроля был проведен корреляционный анализ зависимости уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотки крови от возраста детей (с 0 до 24 мес.).

При оценке в группе контроля связи показателей уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотки крови и возраста детей была установлена статистически незначимая слабой тесноты прямая связь (таблица 6 и таблица 7; рисунок 7 и рисунок 8).

Таблица 6 - Результаты корреляционного анализа уровней легких цепей НФ в сыворотки крови и возраста детей группы контроля

Показатель	**Характеристика корреляционной связи**		
	ρ	**Теснота связи по шкале Чеддока**	**p**
Легкие цепи НФ	0,213	Слабая	0,064

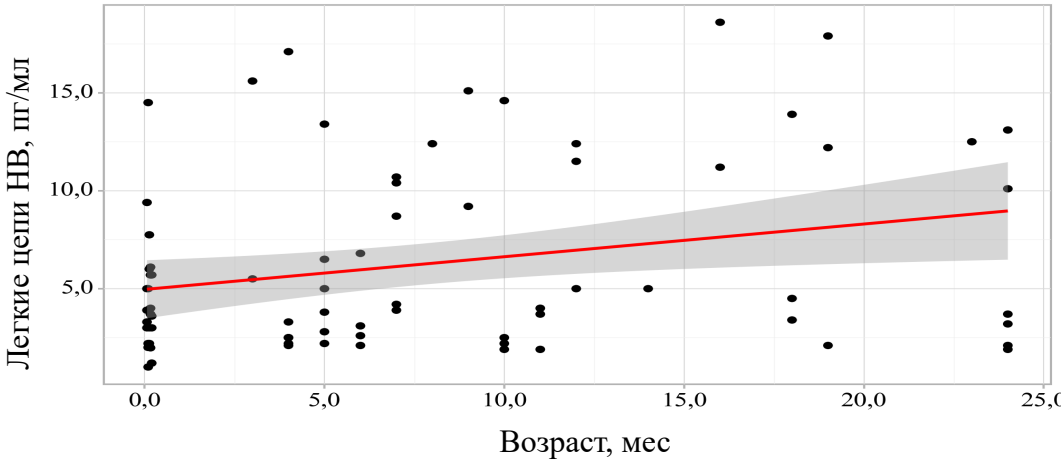


Рисунок 7. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровней легких цепей НФ в сыворотки крови и возраста детей группы контроля

Таблица 7 – Результаты корреляционного анализа уровней тяжелых цепей НФ в сыворотки крови и возраста детей группы контроля

Показатель	**Характеристика корреляционной связи**		
	ρ	**Теснота связи по шкале Чеддока**	**p**
Тяжелые цепи НФ	0,170	Слабая	0,142

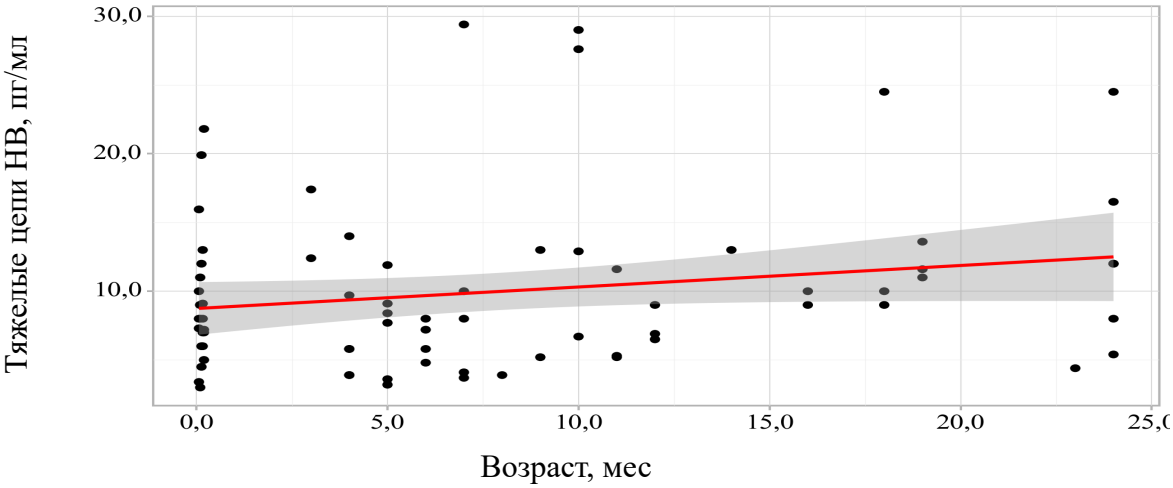


Рисунок 8. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровней тяжелых цепей НФ в сыворотки крови и возраста детей группы контроля

С учетом отсутствия статистически значимой корреляционной связи между возрастом детей и уровнями легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови, показатели группы контроля использовались в дальнейшей обработке данных исследования без разделения на возрастные категории.

Таким образом:

- установленные параметры стимуляционной ЭМГ, полученные при исследовании локтевого нерва у детей раннего возраста без неврологической патологии, характеризуются прямой корреляционной зависимостью с возрастом детей;
- В группе контроля была выявлена статистически достоверная динамика при оценке параметров стимуляционной ЭМГ: минимальные значения амплитуды и площади негативного пика М-ответа (при электрической стимуляции локтевого нерва в дистальной точке в области запястья), СРВ (по двигательным волокнам локтевого нерва на предплечье) отмечались в возрасте до 1 месяца жизни, затем определялось достоверное увеличение данных показателей в возрастных диапазонах 1-6 месяцев, 7-12 месяцев и 13-24 месяцев жизни.
- результаты комплексной оценки стимуляционной ЭНМГ, полученные при исследовании локтевого нерва у детей раннего возраста без неврологической патологии, согласуются с ранее проведенными зарубежными исследованиями [107, 128, 176] и могут расцениваться как нормативные показатели;
- уровни легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у детей раннего возраста без неврологической патологии имеют широкий разброс, не подчиняются нормальному распределению и не коррелируют с возрастом детей.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ

4.1 Клиническая оценка детей со спинальной мышечной атрофией

В исследование были включены 79 детей со СМА (группа I). Гендерное распределение пациентов этой группы представлено в таблице 8.

Таблица 8 - Гендерное распределение пациентов со СМА (группа II)

Показатель	Категории	Абс.	%
Пол	Муж	42	53,2
	Жен	37	46,8

Диагноз верифицирован при проведении молекулярно-генетического исследования – у всех детей была выявлена делеция экзонов 7 или 7-8 гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Все пациенты получили генную терапию препаратом онасемноген абепарвовек, средний возраст на момент проведения терапии составил 2,90 ± 1,74 месяца (95% ДИ 2,51 – 3,29), min - 1,00 max - 7,00.

Все дети группы II на момент рождения имели гестационный возраст от 37 недель до 40 недель беременности, не имели отягощенного перинатального анамнеза (оценка по шкале APGAR при рождении - 8 баллов и выше; вес - 2400 грамм и более; дети не имели признаков асфиксии и гипоксии; не требовали перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии; не имели видимых пороков развития, не требовали экстренного или планового хирургического лечения в раннем возрасте).

До включения в исследование дети этой группы осматривались педиатром для исключения заболеваний желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, не связанных с течением основного заболевания.

Для оценки двигательного, психического, предречевого и речевого развития все пациенты группы II осматривались неврологом по стандартной методике [23].

Дети были распределены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия у них симптомов СМА на момент включения в исследование. В подгруппу IIa были отнесены 44 ребенка с клиническими симптомами заболевания, манифестировавшего у них в возрасте до 6 месяцев жизни, что обусловило целесообразность постановки всем детям диагноза - СМА I типа. Гендерное соотношение составило: 22 (50,0%) – мальчика, 22 (50,0%) - девочки. В подгруппу IIb вошло 35 детей с генетически верифицированным диагнозом СМА без развития симптомов заболевания. То есть, на момент включения в исследование и проведения лечения с применением генной терапии все пациенты данной подгруппы находились на пресимптоматической стадии болезни. Распределение пациентов по полу в подгруппе IIb составило: 20 (57,1%) мальчиков и 15 (42,9%) девочек.

Таким образом, гендерное соотношение в подгруппах IIa и IIb не имело статистически значимых различий (p=0,527) (таблица 9).

Таблица 9 - Гендерный состав группы детей со СМА (группа II)

Показатели	Категории	Тип СМА		P
		I тип (подгруппа IIa)	Пресимптоматическая стадия (подгруппа IIb)	
Пол, абс. (%)	Муж	22 (50%)	20 (57,1%)	0,527
	Жен	22 (50%)	15 (42,9%)	

4.1.1 Клиническая оценка детей со спинальной мышечной атрофией I типа (подгруппа IIa)

У 22 (50%) пациентов диагноз СМА I типа был верифицирован в связи с развитием клинической картины заболевания до внедрения расширенного неонатального скрининга (до 1 января 2023г), у 22 (50 %) детей диагноз СМА был установлен в рамках расширенного неонатального скрининга и дебюта

клинической симптоматики в первые месяцы жизни. У абсолютного большинства пациентов этой подгруппы было 2 копии гена *SMN2* – 43 (97,7%), у 1 (2,3%) ребенка из подгруппы IIa было 3 копии гена *SMN2*.

Возраст дебюта клинических симптомов в этой подгруппе составил 1,15 ± 1,1 (95% ДИ 0,81 – 1,49), min – с рождения, max – 4,5.

Дети, тестированные в возрасте от 0 до 30 дней, при неврологическом осмотре не имели общемозговых или менингеальных симптомов, патологии черепных нервов. У всех детей подгруппы IIa отмечалось резкое снижение мышечного тонуса верхних и, в большей степени, нижних конечностей, отсутствие сухожильных рефлексов, а также ослабление спонтанной двигательной активности и хвата. К возрасту 1 месяца жизни у всех детей отмечалась фиксация взора.

При неврологическом осмотре пациентов подгруппы IIa в возрасте от 1 до 6 месяцев также не было выявлено общемозговых или менингеальных симптомов, патологии черепных нервов. У каждого ребенка отмечалась резко выраженная мышечная гипотония, снижение силы мышц, что проявлялось невозможностью поднять и удерживать голову в положении на животе, неспособностью толкать ногой и рукой, а также ослаблением хвата. У 59% детей имело место резкое снижение сухожильных рефлексов, а у остальных 41% сухожильные рефлексы не вызывались. У большинства пациентов (70,4%) спонтанная двигательная активность была резко снижена в проксимальных группах мышц ног и рук, и в основном была представлена движениями кистей и стоп. При этом несмотря на наличие двигательных нарушений, психопредречевое развитие у детей не страдало: к возрасту 3 месяцев у большинства детей подгруппы IIa был сформирован комплекс оживления на эмоциональное общение и отмечались элементы гуления.

Все дети со СМА I типа (подгруппа IIa), развившие клиническую симптоматику заболевания до проведения генной терапии, имели задержку формирования моторных навыков (не удерживали голову, не группировались при тракции за руки, не поворачивались на бок). До инициации терапии оценка

по шкале HINE-2 составляла – Me 2,0 (1,0-2,25) балла, оценка по шкале CHOP-INTEND – Me 30,0 (22,0-37,25) баллов.

Все пациенты подгруппы IIа получили лечение препаратом онасемноген абепарвовек. Средний возраст введения препарата составил 3,61 ± 1,90 месяцев (95% ДИ 3,04 – 4,19), min - 1,00, max - 7,00.

Средний возраст начала лечения детей со СМА I типа, которым диагноз был установлен до внедрения расширенного неонатального скрининга (до 1 января 2023г) составил 4,95 ± 1,33 месяца (95% ДИ 4,37 – 5,54), min - 2,00, max - 7,00, а у детей, которым диагноз СМА был установлен в рамках расширенного неонатального скрининга, – 2,27 ± 1,35 месяцев (95% ДИ 1,67 – 2,87), min - 1,00, max - 6,00.

К моменту завершения набора материала в исследование (март 2025 года), из всех 44 детей со СМА I типа, включенных в исследование, 37 детей находились под наблюдением в течении не менее 12 месяцев, 26 детей – в течение 18 месяцев и 23 ребенка находились под наблюдением в течение 24 месяцев после проведения генной терапии препаратом онасемноген абепарвовек.

Дети со СМА I типа после проведения генной терапии демонстрировали положительную динамику в двигательном развитии (рисунок 9).

К моменту завершения набора материала в исследование и проведения лечения из 44 пациентов со СМА I типа сидели без опоры 60,5% (4 ребенка сформировали данный навык в соответствии с критериями ВОЗ, 1 пациент не достиг формирования навыка по возрасту); стояли с поддержкой - 50% (2 ребенка сформировали данный навык в соответствии с критериями ВОЗ, 8 пациентов не достигли формирования навыка по возрасту); ползали на четвереньках - 32,4% (2 ребенка сформировали данный навык в соответствии с критериями ВОЗ, 10 пациентов не достигли формирования навыка по возрасту); ходили с поддержкой - 30,3% (1 ребенок сформировал данный навык в соответствии с критериями ВОЗ, 11 пациентов не достигли формирования навыка по возрасту); самостоятельно стояли - 26,7% (1 ребенок сформировал

данный навык в соответствии с критериями ВОЗ, 14 пациентов не достигли формирования навыка по возрасту) и ходили самостоятельно - 10,3% (ни один ребенок не сформировал данный навык в соответствии с критериями ВОЗ, 15 пациентов не достигли формирования навыка по возрасту); большинство пациентов достигали этапов двигательного развития позже нормативов ВОЗ.

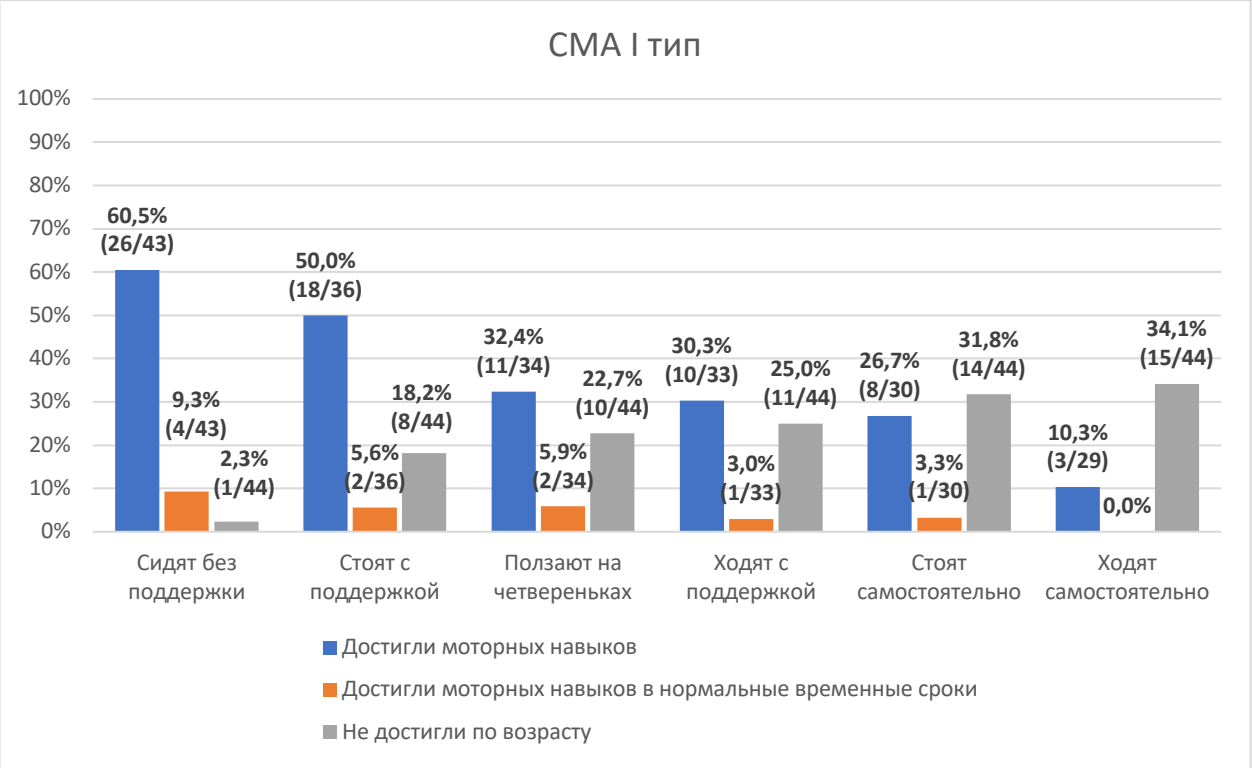


Рисунок 9. Достижение двигательных навыков в соответствии с критериями ВОЗ у пациентов со СМА I типа после проведения генной терапии

До начала лечения всем детям со СМА I типа проводилась оценка двигательной активности по шкалам HINE-2 и CHOP-INTEND. Оценка в динамике по данным шкалам осуществлялась при последующих госпитализациях детей в стационар.

К концу периода наблюдения средняя оценка шкале HINE-2 составила Me - 20,0 (Q1-Q3 =16,50 – 24,50) баллов, максимального значения в 26 баллов достигло только двое детей (4,5%) этой подгруппы (см. таблицу10 и рисунок 10).

Таблица 10 - Оценка по шкале HINE-2 у пациентов со СМА I типа до и после проведения генной терапии

Срок исследования	n	Me	$Q_1 – Q_3$	M ± SD	95% ДИ	min	max	p (Краскела-Уоллиса)
до лечения онасемноген абепарвовек	44	2,0	1,00 – 2,25	2,50 ± 2,37	1,78 – 3,22	0	10	< 0,001* $p_{1\text{-}6\ мес\ –\ до\ введения} < 0,001$ $p_{7\text{-}12\ мес\ –\ до\ введения} < 0,001$ $p_{13\text{-}18\ мес\ –\ до\ введения} < 0,001$ $p_{19\text{-}24\ мес\ –\ до\ введения} < 0,001$ $p_{7\text{-}12\ мес\ –\ 1\text{-}6\ мес} = 0,006$ $p_{13\text{-}18\ мес\ –\ 1\text{-}6\ мес} < 0,001$ $p_{19\text{-}24\ мес\ –\ 1\text{-}6\ мес} < 0,001$ $p_{19\text{-}24\ мес\ –\ 7\text{-}12\ мес} = 0,006$
через 1-6 мес	41	6,0	4,00 – 10,00	6,76 ± 4,01	5,49 – 8,02	2	15	
через 7-12 мес	37	11,0	8,00 – 14,00	12,05 ± 5,26	10,30 – 13,81	4	24	
через 13-18 мес	26	14,5	10,25 – 18,00	14,73 ± 5,59	12,47 – 16,99	4	26	
через 19-24 мес	23	20,0	16,50 – 24,50	19,96 ± 5,05	17,77 – 22,14	11	26	

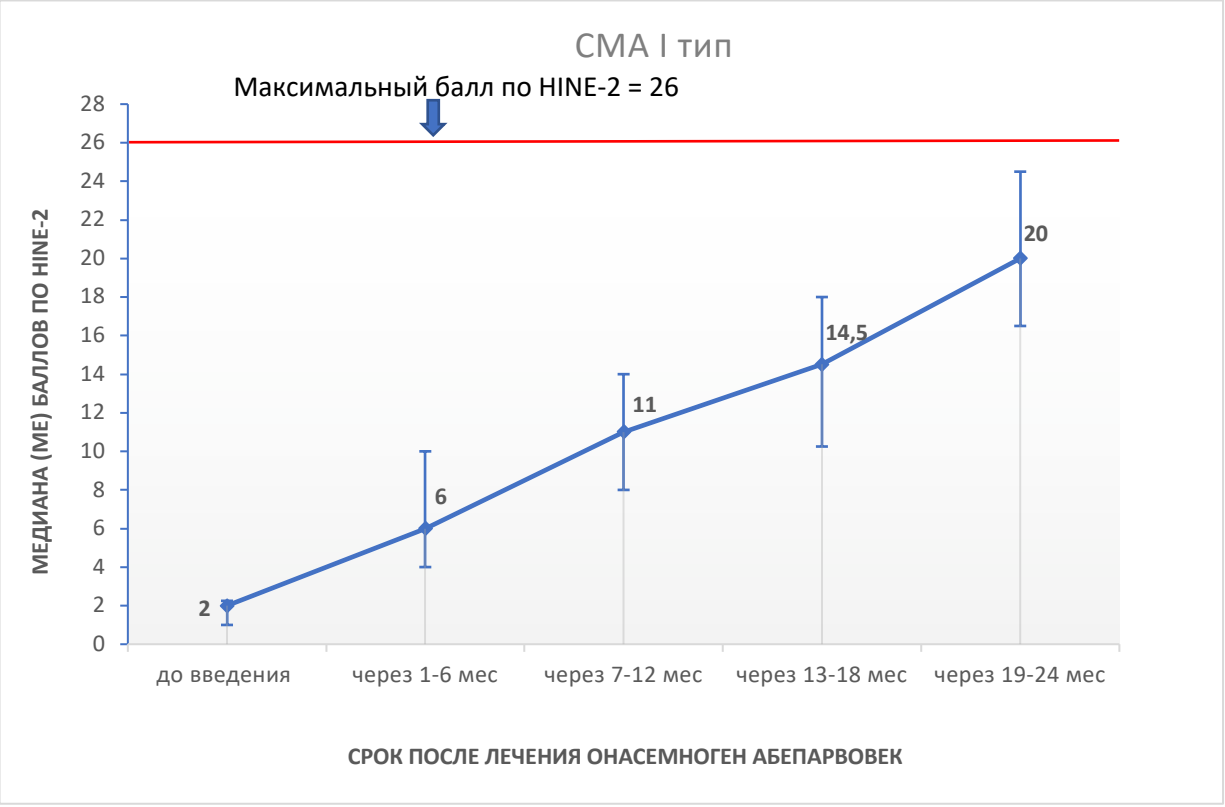


Рисунок 10. Динамика оценки по шкале HINE-2 у пациентов со СМА I типа в течение 2-х летнего наблюдения после проведения генной терапии

Отмечен постоянный прирост баллов по шкале HINE-2 на протяжении всего периода наблюдения, тогда как при естественном течении болезни дети со СМА I типа почти никогда увеличивают оценку по шкале HINE-2, а при наблюдении через 6 месяцев и более отмечается ее снижение у все пациентов [101].

По шкале CHOP-INTEND по окончании периода наблюдения среднее значение было равно – Me - 60,00, (Q1-Q3 =58,00 – 64,00) баллам. Только 5 детей (11,4%) подгруппы IIa достигли максимального значения в 64 балла к концу второго года наблюдения (см. таблицу 11 и рисунок 11).

Таблица 11 - Оценка по шкале CHOP-INTEND у пациентов со СМА I типа до и после проведения генной терапии

Срок исследования	n	Me	$Q_1 – Q_3$	M ± SD	95% ДИ	min	max	p (Краскела-Уоллиса)
До лечения препаратом онасемноген абепарвовек	44	30,00	22,00 – 37,25	30,23 ± 12,17	26,53 – 33,93	8	58	< 0,001* $p_{1\text{-}6\ мес\ –\ до\ введения} = 0,005$ $p_{7\text{-}12\ мес\ –\ до\ введения} < 0,001$ $p_{13\text{-}18\ мес\ –\ до\ введения} < 0,001$ $p_{19\text{-}24\ мес\ –\ до\ введения} < 0,001$ $p_{7\text{-}12\ мес\ –\ 1\text{-}6\ мес} = 0,004$ $p_{13\text{-}18\ мес\ –\ 1\text{-}6\ мес} < 0,001$ $p_{19\text{-}24\ мес\ –\ 1\text{-}6\ мес} < 0,001$ $p_{19\text{-}24\ мес\ –\ 7\text{-}12\ мес} = 0,022$
через 1-6 мес	41	42,00	36,00 – 51,00	42,68 ± 9,54	39,67 – 45,69	23	64	
через 7-12 мес	37	53,00	50,00 – 56,00	52,54 ± 7,04	50,19 – 54,89	35	64	
через 13-18 мес	26	56,00	50,00 – 60,00	54,50 ± 7,90	51,31 – 57,69	38	64	
через 19-24 мес	23	60,00	58,00 – 64,00	59,61 ± 3,92	57,92 – 61,30	52	64	

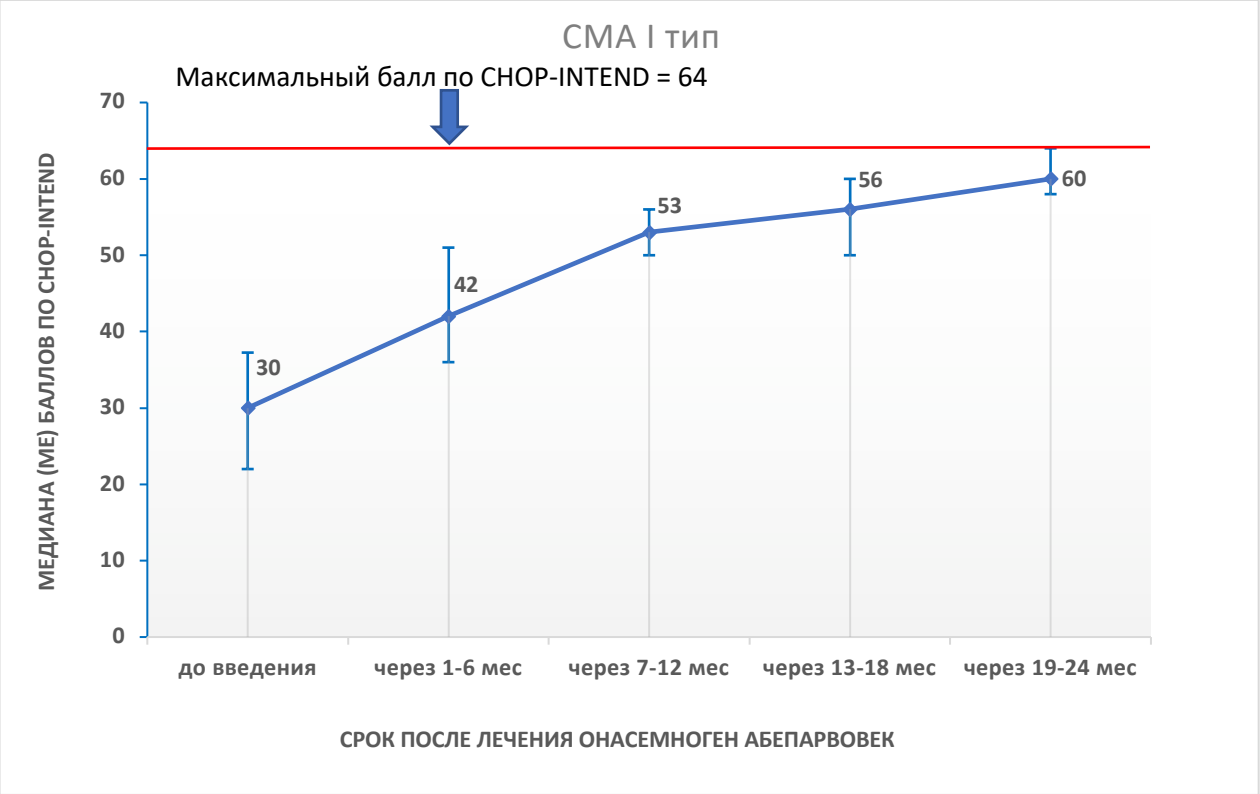


Рисунок 11. Динамика оценки по шкале CHOP-INTEND у пациентов со СМА I типа в течение 2-х летнего наблюдения после проведения генной терапии

Так же, как и при оценке по шкале HINE-2 на протяжении всего периода наблюдения имело место постоянное увеличение количества баллов по шкале CHOP-INTEND [39].

Дети со СМА I типа, которые в процессе наблюдения достигли 58 баллов и более по шкале CHOP-INTEND, по достижении возраста 2-х лет тестировались по шкале HFMSE. Через 19-24 месяца от момента проведения генной терапии у 19 детей (возраст от 25 до 49 месяцев) со СМА I типа Me составила 32,0 (26,5-37,5). Следует отметить, что при естественном течении болезни дети со СМА I типа почти никогда не достигают оценку по шкале CHOP-INTEND больше 40 баллов к возрасту 6 месяцев [39, 150].

4.1.2. Клиническая оценка детей со спинальной мышечной атрофией на пресимптоматической стадии болезни (подгруппа IIb)

Всем 35 детям подгруппы IIb диагноз СМА был установлен при проведении пилотного проекта расширенного неонатального скрининга или с 01.01.2023 в рамках расширенного неонатального скрининга. Мальчиков среди них было 20 (57,1%), девочек – 15 (42,9%) (см. таблицу). У большинства пациентов этой подгруппы было 3 копии гена *SMN2* – 31 (88,6%), у 4 (11,4%) детей подгруппы IIb – 2 копии гена *SMN2*.

Дети подгруппы IIb, тестированные в возрасте от 0 до 30 дней, при неврологическом осмотре не имели общемозговых или менингеальных симптомов, патологии черепных нервов, изменений мышечного тонуса, повышения или снижения/отсутствия сухожильных рефлексов. У каждого ребенка при осмотре определялись рефлексы новорожденного. При бодрствовании в положении лежа на спине у всех детей наблюдалась спонтанная хаотичная двигательная активность верхними и нижними конечностями.

При неврологическом осмотре детей подгруппы IIb в возрасте от 1 до 6 месяцев не отмечалось общемозговых или менингеальных симптомов, патологии черепных нервов, изменений мышечного тонуса, повышения или снижения/отсутствия сухожильных рефлексов. К возрасту 2-х месяцев большинство рефлексов новорожденного у детей подгруппы IIb было редуцировано, отмечалось формирование комплекса оживления на эмоциональное общение со взрослым и элементы гуления.

Возраст введения препарата онасемноген абепарвовек в этой подгруппе составил 2,0 ± 0,94 месяцев (95% ДИ 1,68 – 2,32), min - 1,00, max - 5,00.

К моменту завершения набора материала в исследование (март 2025 года), из всех 35 детей подгруппы IIb, включенных в исследование, 30 детей находились под наблюдением в течение минимум 12 месяцев, 23 ребенка – в течение 18 месяцев и 12 детей – в течение 24 месяцев после проведения генной терапии препаратом онасемноген абепарвовек. Такое распределение детей по

времени наблюдения в нашем исследовании связано с тем, что неонатальный скрининг на СМА стартовал с 1 января 2023 года и дети на пресимптоматической стадии болезни включались по мере их выявления при молекулярно-генетической диагностике.

Все дети подгруппы IIb, получившие генную терапию на пресимптоматической стадии болезни, в дальнейшем достигали всех двигательных навыков по критериям ВОЗ (рисунок 12), причем абсолютное большинство пациентов сформировали их в нормальные временные сроки. Один ребенок (3,3%) из этой подгруппы стал «сидеть самостоятельно без поддержки» и «стоять самостоятельно» позднее, в 10 месяцев и 18 месяцев соответственно, и 2 ребенка стали «ходить самостоятельно» - в 20 и 21 месяц соответственно (рисунок 12).

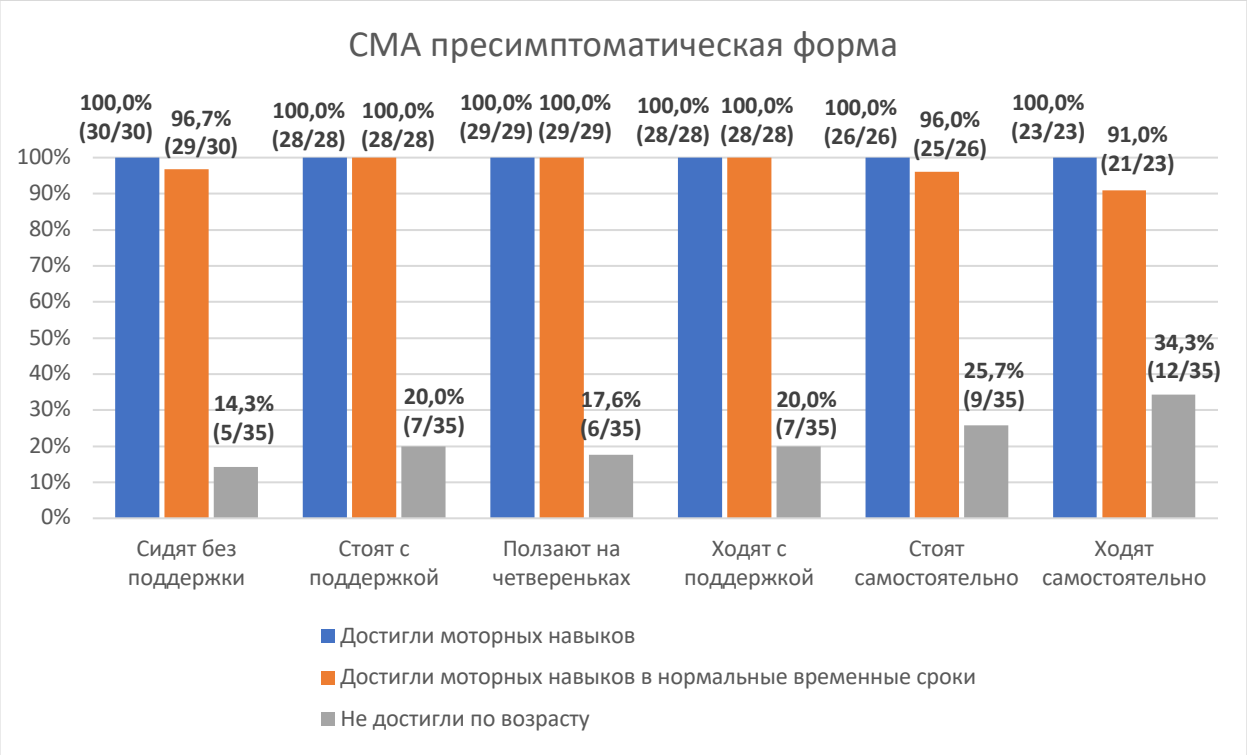


Рисунок 12. Достижение двигательных навыков в соответствии с критериями ВОЗ у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии болезни после проведения генной терапии.

Оценка двигательной активности по шкалам HINE-2 и CHOP-INTEND проводилась всем детям до инициации терапии. Оценка в динамике по данным

шкалам осуществлялась при последующих госпитализациях детей в стационар.

При оценке по шкале HINE-2 перед стартом терапии препаратом онасемноген абепарвовек в подгруппе IIb Me составило – 4,00 (2,00 – 4,50). Все дети из этой подгруппы, которые достигли возраста самостоятельного ходьбы (23 ребенка), к 18 месяцам жизни имели по шкале HINE-2 максимальное значение - 26 баллов (таблица 12). Динамика по шкале HINE-2 представлена на рисунке 13.

Таблица 12. Оценка по шкале HINE-2 у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии до и после проведения генной терапии

Срок исследования	n	Me	$Q_1 – Q_3$	M ± SD	95% ДИ	min	max	p (Краскела-Уоллиса)
до лечения онасемноген абепарвовек	35	4,00	2,00 – 4,50	4,71 ± 4,15	3,29 – 6,14	1	19	< 0,001* $p_{1\text{-}6\ мес – до\ введения} < 0,001$ $p_{7\text{-}12\ мес – до\ введения} < 0,001$ $p_{13\text{-}18\ мес – до\ введения} < 0,001$ $p_{19\text{-}24\ мес – до\ введения} < 0,001$ $p_{7\text{-}12\ мес – 1\text{-}6\ мес} = 0,012$ $p_{13\text{-}18\ мес – 1\text{-}6\ мес} < 0,001$ $p_{19\text{-}24\ мес – 1\text{-}6\ мес} < 0,001$ $p_{13\text{-}18\ мес – 7\text{-}12\ мес} = 0,021$ $p_{19\text{-}24\ мес – 7\text{-}12\ мес} = 0,041$
через 1-6 мес	35	21,00	17,00 – 23,00	20,11 ± 3,50	18,91 – 21,32	13	26	
через 7-12 мес	30	24,00	24,00 – 25,00	24,33 ± 1,30	23,85 – 24,82	21	26	
через 13-18 мес	23	26,00	26,00 – 26,00	25,91 ± 0,42	25,73 – 26,09	24	26	
через 19-24 мес	12	26,00	26,00 – 26,00	26,00 ± 0,00	26,00 – 26,00	26	26	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

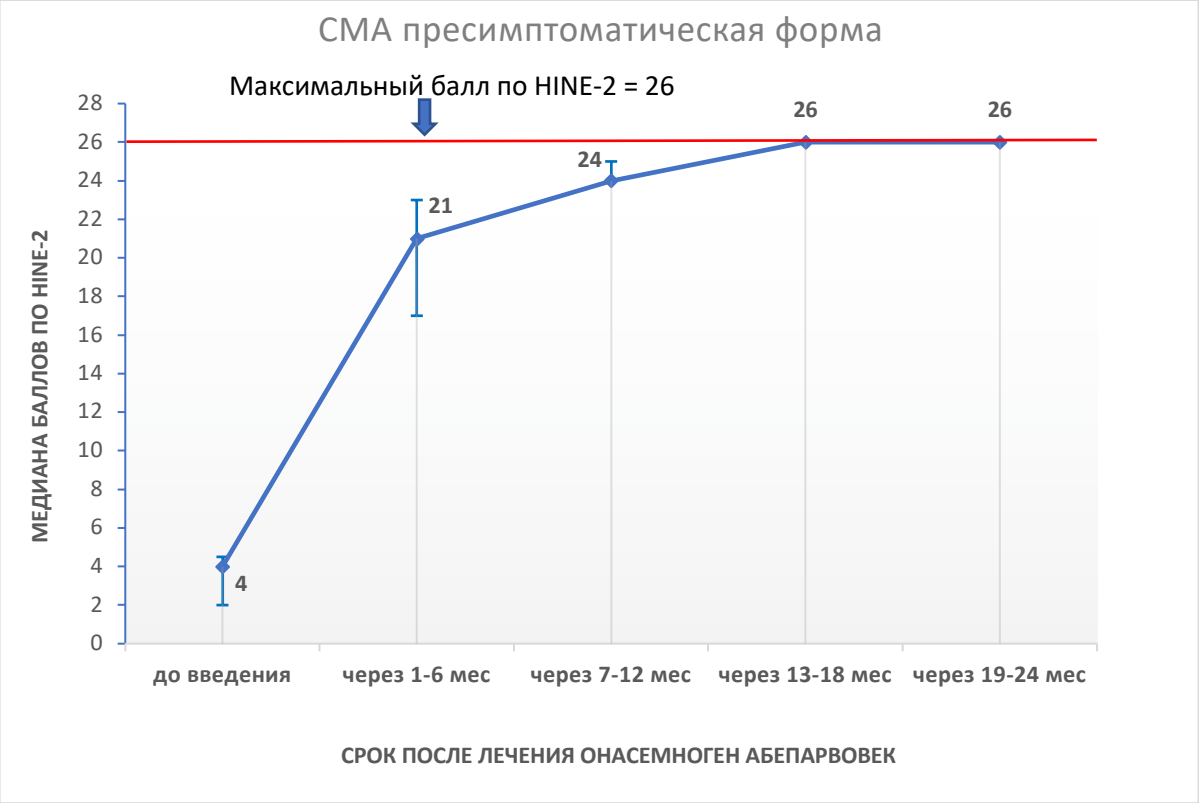


Рисунок 13. Динамика оценки шкале HINE-2 у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии в течение 2-х летнего наблюдения после проведения генной терапии

Среднее значение по шкале CHOP-INTEND перед стартом терапии препаратом онасемноген абепарвовек в подгруппе IIb составило – 56,91 ± 4,86 (95% ДИ 55,25 – 58,58) баллов. Через 6 месяцев после генной терапии все дети этой подгруппы достигли максимального значения в 64 балла (см. таблицу 13 и рисунок 14).

Таблица 13 - Оценка по шкале CHOP-INTEND у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии до и после проведения генной терапии

Срок исследования	n	Me	$Q_1 – Q_3$	M ± SD	95% ДИ	min	max	p (Краскела-Уоллиса)
до лечения онасемноген абепарвовек	35	57,00	54,00 – 61,00	56,91 ± 4,86	55,25 – 58,58	47	64	< 0,001* $p_{1\text{-}6\ мес\ –\ до\ введения}$ < 0,001 $p_{7\text{-}12\ мес\ –\ до\ введения}$ < 0,001 $p_{13\text{-}18\ мес\ –\ до\ введения}$ < 0,001 $p_{19\text{-}24\ мес\ –\ до\ введения}$ < 0,001

Таблица 13 - Оценка по шкале CHOP-INTEND у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии до и после проведения генной терапии (продолжение)

Срок исследования	n	Me	$Q_1 – Q_3$	M ± SD	95% ДИ	min	max	p (Краскела-Уоллиса)
через 1-6 мес	35	64	64,00 – 64,00	63,94 ± 0,34	63,83– 64,06	62	64	< 0,001* $p_{1\text{-}6\ мес – до\ введения} < 0,001$ $p_{7\text{-}12\ мес – до\ введения} < 0,001$ $p_{13\text{-}18\ мес – до\ введения} < 0,001$ $p_{19\text{-}24\ мес – до\ введения} < 0,001$
через 7-12 мес	30	64,00	64,00 – 64,00	64,00 ± 0,00	64,00 – 64,00	64	64	
через 13-18 мес	23	64,00	64,00 – 64,00	64,00 ± 0,00	64,00 – 64,00	64	64	
через 19-24 мес	12	64,00	64,00 – 64,00	64,00 ± 0,00	64,00 – 64,00	64	64	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

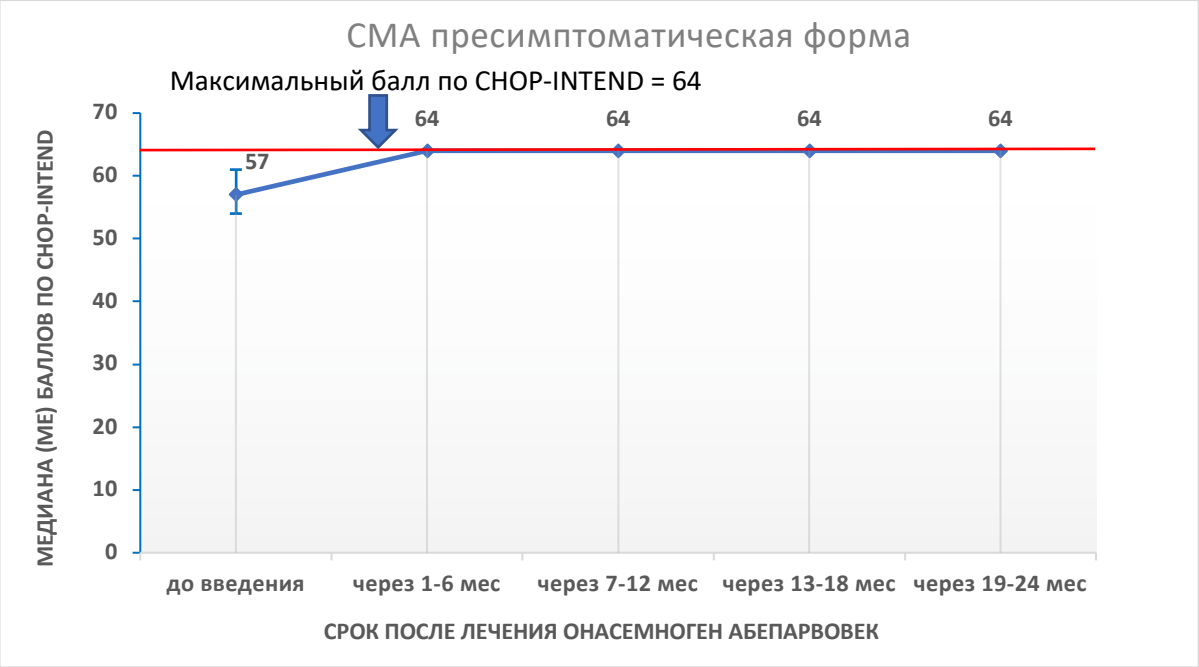


Рисунок 14. Динамика оценки шкале CHOP-INTEND у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии в течение 2-х летнего наблюдения после проведения генной терапии

После достижения 2-летнего возраста с учетом достижения максимального балла по шкале CHOP-INTEND, у 2 детей подгруппы IIb дальнейшая оценка осуществлялась по шкале HFMSE. Через 19-24 месяца от момента проведения генной терапии оценка по шкале HFMSE одного ребенка составила 40/66 баллов, у другого – 66/66 баллов.

4.2. Показатели ЭНМГ у пациентов со спинальной мышечной атрофией

Всем 79 детям со СМА было проведено стимуляционное ЭМГ исследование локтевого нерва с регистрацией М-ответа с мышцы, отводящей пятый палец кисти. Определялись дистальная латентность М-ответа, амплитуда и площадь негативного пика М-ответа, полученного при электрической стимуляции локтевого нерва в области запястья, а также скорость распространения возбуждения (СРВ) по локтевому нерву на уровне предплечья.

4.2.1 Показатели ЭНМГ у пациентов со спинальной мышечной атрофией I типа (подгруппа IIa)

В связи с тем, что значения большинства показателей ЭНМГ не подчинялись нормальному распределению, они описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3), минимума (min) и максимума (max).

Амплитуда, площадь и латентность негативного пика М-ответа мышцы, отводящей пятый палец кисти при электрической стимуляции локтевого нерва в области запястья и СРВ по двигательным волокнам локтевого нерва на предплечье у пациентов подгруппы IIa представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Динамика основных параметров ЭНМГ исследования локтевого нерва у пациентов со СМА I типа (подгруппа IIa)

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
Площадь М-ответа (мс*мВ)	0,60 (0,30 – 0,88)	0,95 (0,60 – 1,32)	1,10 (0,49 – 1,30)	0,70 (0,70 – 1,50)	1,00 (0,71 – 1,98)
Min Max	0,14 4,20	0,19 4,50	0,33 3,08	0,18 4,90	0,24 8,50
СРВ (м/с) Me (Q1 - Q3)	31,90 (27,50 – 35,90)	37,30 (34,70 – 43,27)	41,20 (38,90 – 45,90)	45,80 (43,90 – 49,70)	48,40 (43,95 – 50,98)
Min Max	22,30 52,00	26,40 47,90	30,90 55,30	41,00 58,00	38,90 56,10
Латентность М-ответа (мс)	2,60 (2,30 – 2,95)	2,40 (2,30 – 2,52)	2,30 (2,10 – 2,50)	2,20 (2,20 – 2,30)	2,10 (2,00 – 2,30)
Min Max	1,70 3,60	1,90 3,00	1,80 3,70	2,00 2,40	2,00 3,00

СРВ – скорость распространения возбуждения

У пациентов со СМА I типа (подгруппа IIa) после введения препарата онасемноген абепарвовек было выявлено постепенное повышение амплитуды и площади негативного пика М-ответа, полученных при электрической стимуляции локтевого нерва в дистальной точке в области запястья: минимальные значения (амплитуда – Me 0,28 (0,13 – 0,65) мВ и площадь – Me 0,60 (0,30 – 0,88) мс*мВ) наблюдались до лечения, через 3-4 месяца определялось повышение значений примерно на 30%, через 5-6 месяцев - повышение в 2 раза по сравнению с исходными значениями (амплитуда – Me 0,60 (0,34 – 0,70) мВ и площадь – Me 1,10 (0,49 – 1,30) мс*мВ). В дальнейшем,

через 8-12 месяцев, показатели амплитуды и площади М-ответа значимо не менялись и до конца наблюдения (через 13-24 месяцев) существенных изменений не претерпевали (амплитуда – Me 0,70 (0,46 – 1,15) мВ и площадь – Me 1,00 (0,71 – 1,98) мс*мВ).

При оценке СРВ по двигательным волокнам локтевого нерва на предплечье была выявлена стабильная положительная динамика: минимальные значения наблюдались до лечения и затем имело место достоверное увеличение СРВ через 3-4 месяца (Me 37,30 (34,70 – 43,27 м/с)), 5-6 месяцев (Me 41,20 (38,90 – 45,90 м/с)), 7-12 месяцев (Me 45,80 (43,90 – 49,70 м/с)) и 13-14 месяцев (Me 48,40 (43,95 – 50,98 м/с)) жизни, причем увеличение СРВ носило равномерный характер.

При анализе латентности М-ответа была обнаружена обратная зависимость по сравнению с СРВ: самые большие показатели отмечались до лечения (Me 2,60 (2,30 – 2,95 мс)) и затем констатировано постепенное снижение латентности через 3-4 месяца (Me 2,40 (2,30 – 2,52 мс)), 5-6 месяцев (Me 2,30 (2,10 – 2,50 мс)), 7-12 месяцев (Me 2,20 (2,20 – 2,30 мс)) и 13-14 месяцев (Me 2,10 (2,00 – 2,30 мс)) жизни.

4.2.2 Показатели ЭНМГ у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии (подгруппа IIb)

Амплитуда, площадь и латентность негативного пика М-ответа мышцы, отводящей пятый палец кисти при электрической стимуляции локтевого нерва в области запястья и СРВ по двигательным волокнам локтевого нерва на предплечье у пациентов подгруппы IIb, представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Динамика основных параметров ЭНМГ исследования локтевого нерва у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии

Параметры	До лечения (n=33)	Через 3-4 мес после лечения (n=10)	Через 5-7 мес после лечения (n=10)	Через 8-12 мес после лечения (n=7)	Через 13-24 мес после лечения (n=10)
Амплитуда М-ответа (мВ) Me (Q1 - Q3)	5,00 (4,30 – 5,30)	5,65 (4,22 – 5,78)	5,20 (4,78 – 6,60)	6,30 (4,95 – 7,05)	6,25 (5,20 – 6,85)
Min Max	1,40 8,00	3,20 7,30	4,20 7,70	3,50 9,20	4,70 7,80
Параметры	До лечения (n=33)	Через 3-4 мес после лечения (n=10)	Через 5-7 мес после лечения (n=10)	Через 8-12 мес после лечения (n=7)	Через 13-24 мес после лечения (n=10)
Площадь М-ответа (мс*мВ)	8,9 (7,8 – 10,1)	8,35 (7,33 – 9,07)	10,70 (9,65 – 11,78)	10,70 (9,20 – 12,60)	11,60 (10,68 – 13,22)
Min Max	3,90 12,40	4,70 11,70	5,70 11,90	6,20 13,60	10,30 16,60
СРВ (м/с) Me (Q1 - Q3)	33,60 (32,40 – 38,10)	46,05 (43,00 – 48,12)	49,05 (47,33 – 53,33)	52,90 (52,00 – 53,15)	55,20 (52,80 – 57,60)
Min Max	27,40 48,90	37,30 54,80	41,40 57,00	51,70 55,20	49,10 60,30
Латентность М-ответа (мс)	2,10 (2,00 – 2,40)	2,15 (2,00 – 2,20)	2,00 (1,92 – 2,00)	2,00 (1,95 – 2,00)	2,00 (1,82 – 2,00)
Min Max	1,80 2,80	1,90 2,60	1,70 2,40	1,80 2,20	1,80 2,00

СРВ – скорость распространения возбуждения

У пациентов подгруппы IIb через 13-24 месяца после проведения генной терапии было отмечено повышение основных ЭНМГ показателей: до лечения амплитуда М-ответа Me - 5,00 (4,30 – 5,30) мВ и через 13-24 месяца после лечения Me 6,25 (5,20 – 6,85) мВ; площадь М-ответа до лечения Me 8,90 (7,8 – 10,1) мс*мВ и через 13-24 мес после лечения Me 11,60 (10,68 – 13,22) мс*мВ; СРВ до лечения Me 33,60 (32,40 – 38,10) м/с и через 13-24 месяца после лечения Me 55,20 (52,80 – 57,60) м/с.

4.3 Оценка показателей уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у пациентов со СМА

У всех детей основной группы были исследованы уровни легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови методом ИФА. Согласно дизайну исследования, уровень легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови определялся до и через 3-6 мес., 7-12 мес. и 13-24 мес. после применения генной терапии.

4.3.1 Оценка показателей уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у пациентов со СМА I типа (подгруппа IIа) до и после проведения генной терапии

Полученные данные уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей подгруппы IIа до и через 3-6 мес., 7-12 мес. и 13-24 мес. после проведения генной терапии не подчинялись нормальному распределению и описывались при помощи значений медианы (Me), процентилей (от 5th до 95th), минимума (min) и максимума (max). Результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Уровни легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей со СМА I типа до и через 3-6 мес., 7-12 мес. и 13-24 мес. после проведения генной терапии

Подгруппа Ia (СМА I типа)	M ± SD	95% ДИ (95% CI)	n	min	max	5 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th
До проведения терапии препаратом онасемноген абепарвовек												
НФ легкие цепи	50,55±64,77	26,36-74,73	44	6,0	256,0	6,0	6,0	6,0	22,97	48,54	150,5	157,75
НФ тяжелые цепи	32,88±41,19	18,27-47,48	44	6,0	170,4	6,0	6,0	6,0	13,0	51,5	88,84	110,22

Таблица 16 - Уровни легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей со СМА I типа до и через 3-6 мес., 7-12 мес. и 13-24 мес. после проведения генной терапии (продолжение)

Подгруппа Ia (СМА I типа)	M ± SD	95% ДИ (95% CI)	n	min	max	5 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th
Через 3-6 мес. после проведения терапии препаратом онасемноген абепарвовек												
НФ легкие цепи	15,78±30,63	1,44-30,12	20	0,9	140,0	3,85	4,90	5,92	6,0	7,78	35,0	40,25
НФ тяжелые цепи	19,23±18,89	10,39-28,08	20	6,0	61,4	6,0	6,0	6,0	11,0	18,18	51,6	58,93
Через 7-12 мес. после проведения терапии препаратом онасемноген абепарвовек												
НФ легкие цепи	7,62 ±7,1	3,84-11,4	16	1,0	33,3	3,78	4,75	5,15	6,15	7,3	8,75	15,82
НФ тяжелые цепи	17,71±21,56	6,23-29,2	16	2,0	90,8	5,15	7,5	9,65	11,25	13,85	30,3	56,53
Через 13-24 мес. после проведения терапии препаратом онасемноген абепарвовек												
НФ легкие цепи	6,05 ±1,16	5,27-6,82	11	3,8	7,7	4,25	4,7	5,7	6,0	6,60	7,7	7,7
НФ тяжелые цепи	8,37 ±2,25	6,86-9,88	11	6,0	12,8	6,0	6,0	6,0	8,6	9,75	10,3	11,55

Проведен сравнительный анализ уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови детей со СМА I типа (подгруппа IIa) в динамике через 3-6 мес, 7-12 мес и 13-24 мес после проведения генной терапии. 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 = 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) отмечена стабилизация показателей Me с уменьшением интерквартильных размахов (рисунок 15). На рисунках 15 и 16 проиллюстрирована динамика Me и средних значений уровней легких цепей НФ в сыворотке крови в подгруппе IIa.

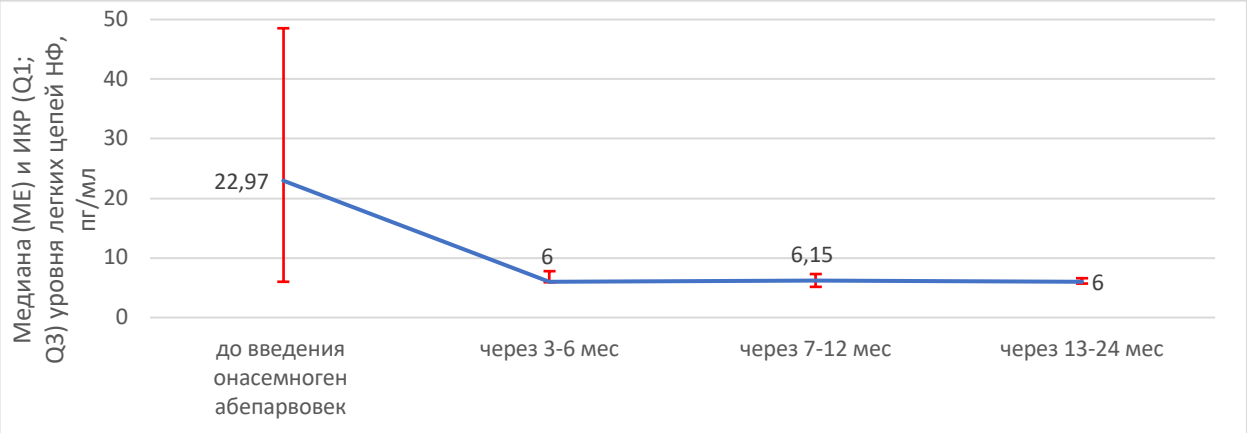


Рисунок 15. Динамика уровней легких цепей НФ в сыворотке крови (Me, Q1-Q3) у детей со СМА I типа до и после проведения генной терапии

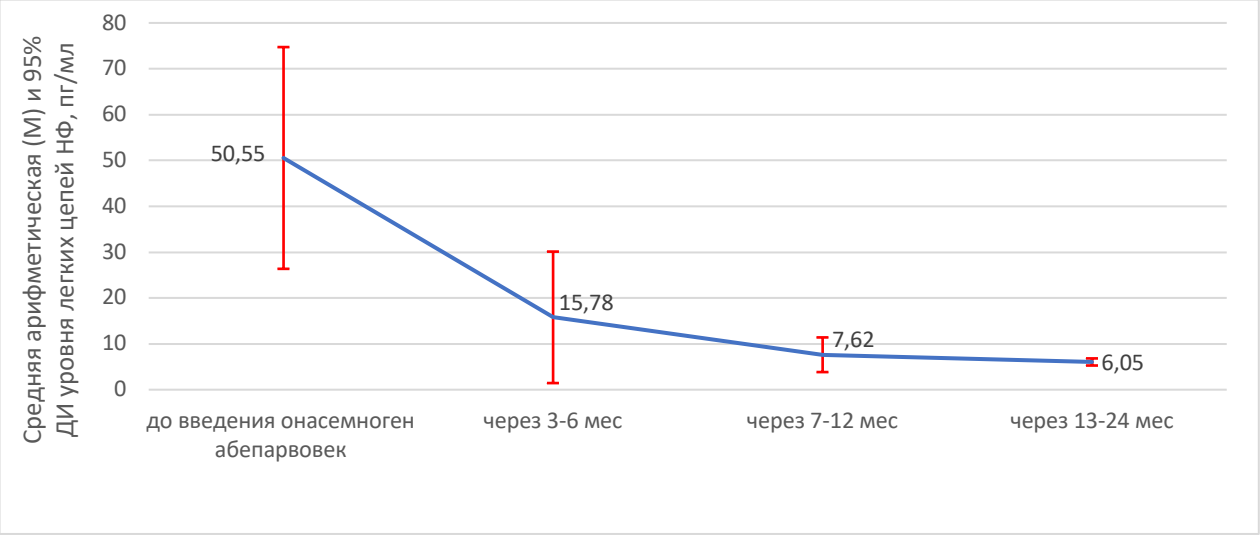


Рисунок 16. Динамика уровней легких цепей НФ в сыворотке крови (М, 95% ДИ) у детей со СМА I типа до и после проведения генной терапии

Анализ динамики уровней тяжелых цепей НФ в сыворотке крови после проведения генной терапии в подгруппе IIa выявил те же закономерности, что и анализ динамики легких цепей НФ: достоверное снижение уровней тяжелых цепей НФ через 3-6 мес. после введения онасемногена абепарвовека и в

дальнейшем, через 7-12 мес. и 13-24 мес. плавное снижение Me при уменьшении интерквартильных размахов (рисунок 17). Средние значения уровней тяжелых цепей НФ представлены на рисунке 18.

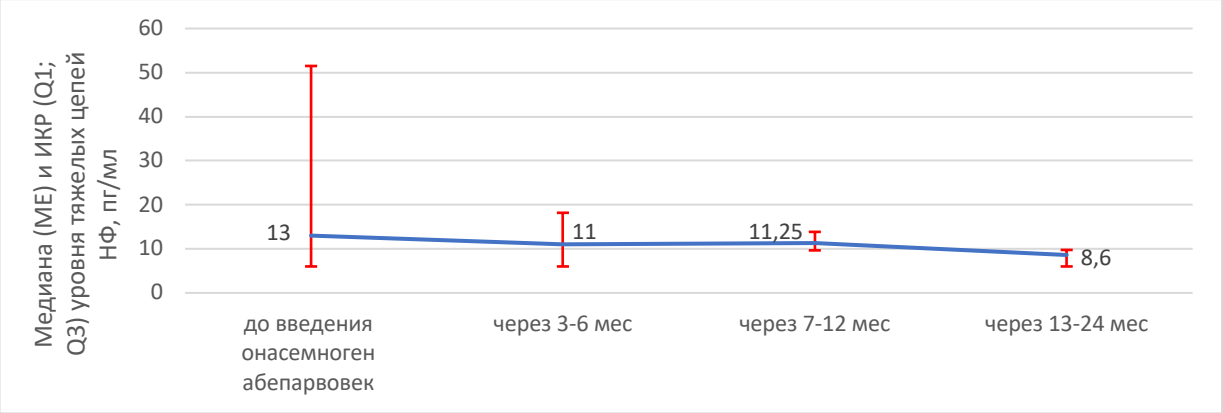


Рисунок 17. Динамика уровней тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей (Me, Q1-Q3) со СМА I типа до и после проведения генной терапии

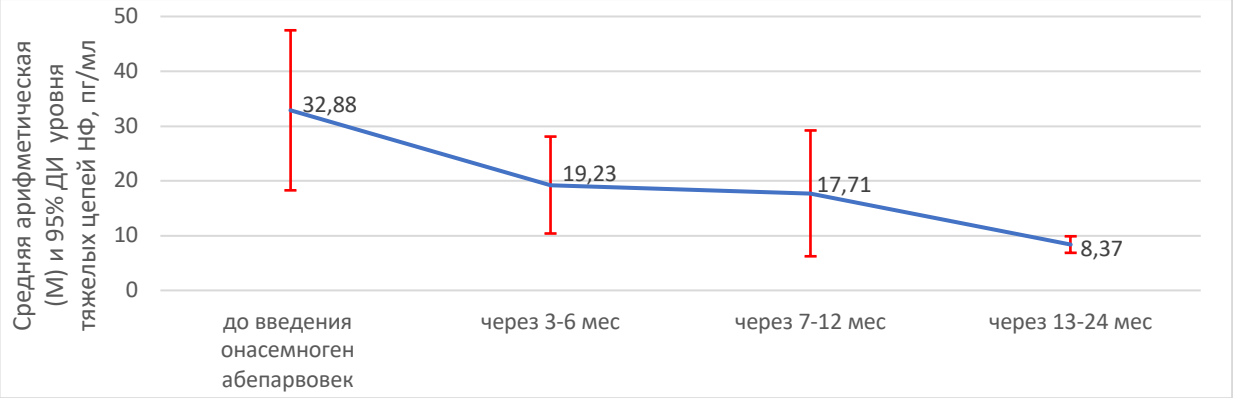


Рисунок 18. Динамика уровней тяжелых цепей НФ в сыворотке крови (M, 95%ДИ) у детей со СМА I типа до и после проведения генной терапии

4.3.2 Оценка показателей уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии (подгруппа IIb) до и после проведения генной терапии

Полученные данные уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей со СМА на пресимптоматической стадии (подгруппа IIb), также, как и в подгруппе IIa, до и через 3-6 мес., 7-12 мес. и 13-24 мес. после проведения генной терапии не подчинялись нормальному распределению и описывались при помощи значений медианы (Me), процентилей (от 5th до

95th), минимума (min) и максимума (max). Результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17. Уровни легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей со СМА на пресимптоматической стадии до и через 3-6 мес., 7-12 мес. и 13-24 мес. после проведения генной терапии

До проведения терапии препаратом онасемноген абепарвовек												
Подгруппа Ib (СМА пресим.)	**M ± SD**	**95% ДИ (95% CI)**	**n**	**min**	**max**	**5 th**	**10 th**	**25 th**	**50 th**	**75 th**	**90 th**	**95 th**
НФ тяжелые цепи	29,47±53,8	4,98-53,96	35	6,0	241,9	6,0	6,0	6,0	12,0	16,0	69,2	97,35
Через 3-6 мес. после проведения терапии препаратом онасемноген абепарвовек												
НФ легкие цепи	7,32±2,87	5,49-9,14	12	5,0	15,5	5,55	6,0	6,0	6,0	7,25	9,68	12,4
НФ тяжелые цепи	14,73±19,19	2,54-26,93	12	6,0	74,8	6,0	6,0	6,0	10,0	12,5	14,0	41,36
Через 7-12 мес. после проведения терапии препаратом онасемноген абепарвовек												
НФ легкие цепи	5,46±1,28	4,73-6,2	14	1,5	7,0	3,77	5,0	5,0	6,0	6,0	6,0	6,35
НФ тяжелые цепи	15,95±17,34	5,94-25,97	14	6,0	61,40	6,00	6,00	6,75	10,00	11,75	39,87	54,61
Через 13-24 мес. после проведения терапии препаратом онасемноген абепарвовек												
НФ легкие цепи	5,38±1,21	4,69-6,09	14	1,50	6,00	3,77	5,00	5,00	6,0	6,0	6,0	6,0
НФ тяжелые цепи	10,42±4,01	8,11-12,75	14	6,00	20,00	6,00	6,00	6,75	10,0	11,75	14,70	16,75

Проведен сравнительный анализ уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови детей из подгруппы IIb в динамике через 3-6 мес., 7-12 мес. и 13-24 мес. после проведения генной терапии. 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 (рисунок 19). Через 7-12 мес. и 13-24 мес. после проведения генной терапии продолжено снижение интерквартильных размахов при сохранении прежнего уровня Me. На рисунке 20 проиллюстрирована динамика средних значений (M) уровней легких цепей НФ в сыворотке крови у детей со СМА на пресимптоматической стадии.

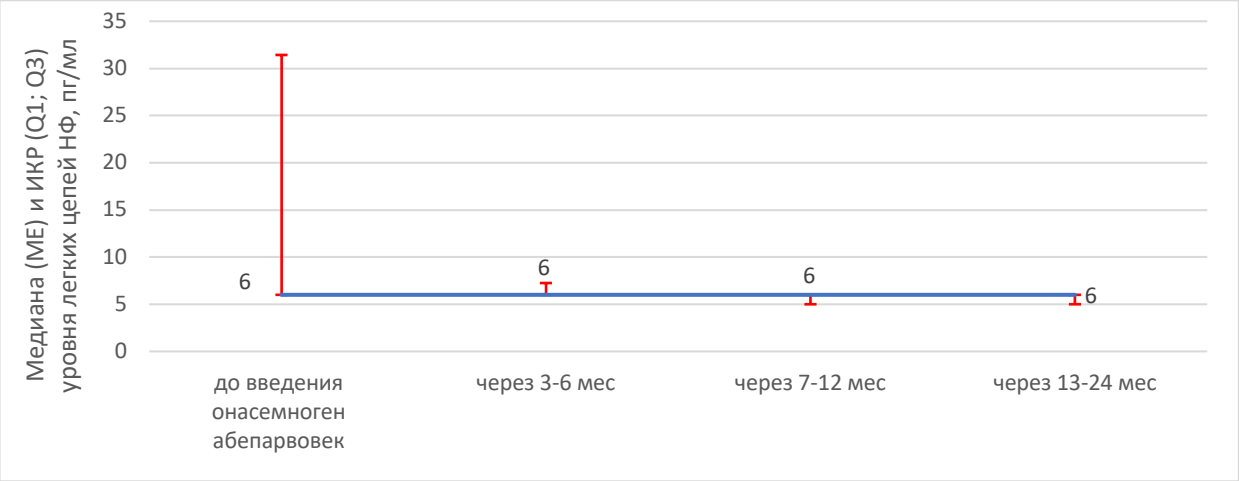


Рисунок 19. Динамика уровней легких цепей НФ в сыворотке крови у детей (Me, Q1-Q3) со СМА на пресимптоматической стадии до и после проведения генной терапии

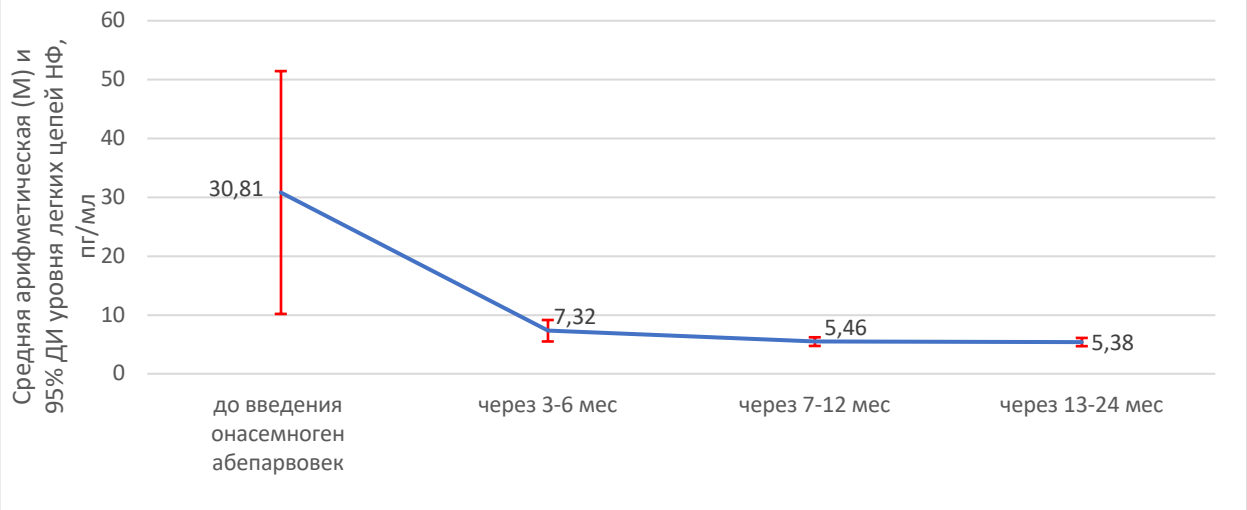


Рисунок 20. Динамика уровней легких цепей НФ в сыворотке крови у детей (M, 95% ДИ) со СМА на пресимптоматической стадии до и после проведения генной терапии

Анализ динамики уровней тяжелых цепей НФ в сыворотке крови после проведения генной терапии в подгруппе IIb (СМА, пресимптоматическая стадия) выявил достоверное снижение уровней тяжелых цепей НФ через 3-6 мес. после введения онасемногена абепарвовека и в дальнейшем, через 7-12 мес. и 13-24 мес. плавное снижение Me при уменьшении интерквартильных размахов. На рисунках 21 и 22 отражена динамика изменений медианы (Me) и средней арифметической (M) уровней тяжелых цепей НФ в сыворотке крови в подгруппе IIb.

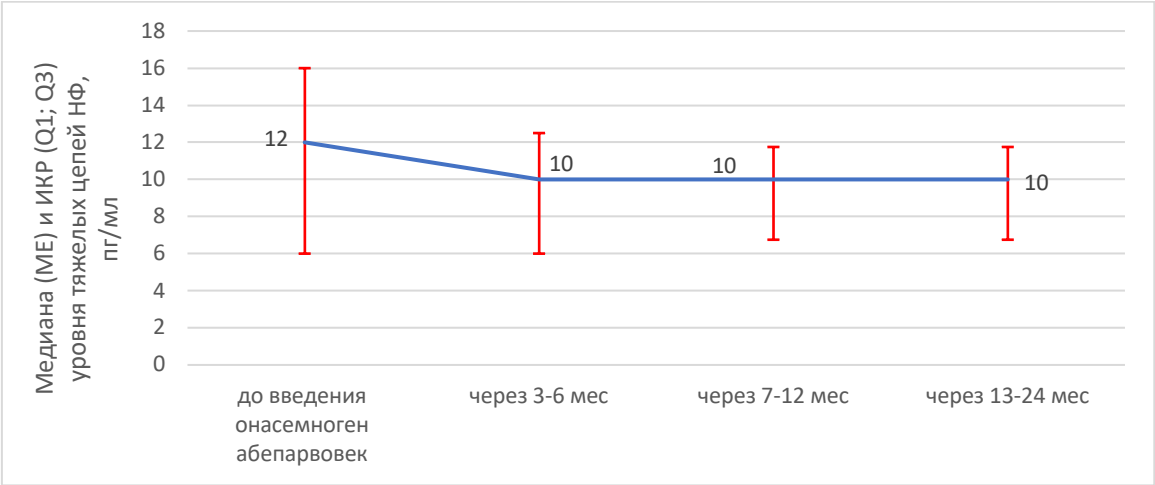


Рисунок 21. Динамика уровней тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей (Me, Q1-Q3) со СМА на пресимптоматической стадии до и после проведения генной терапии

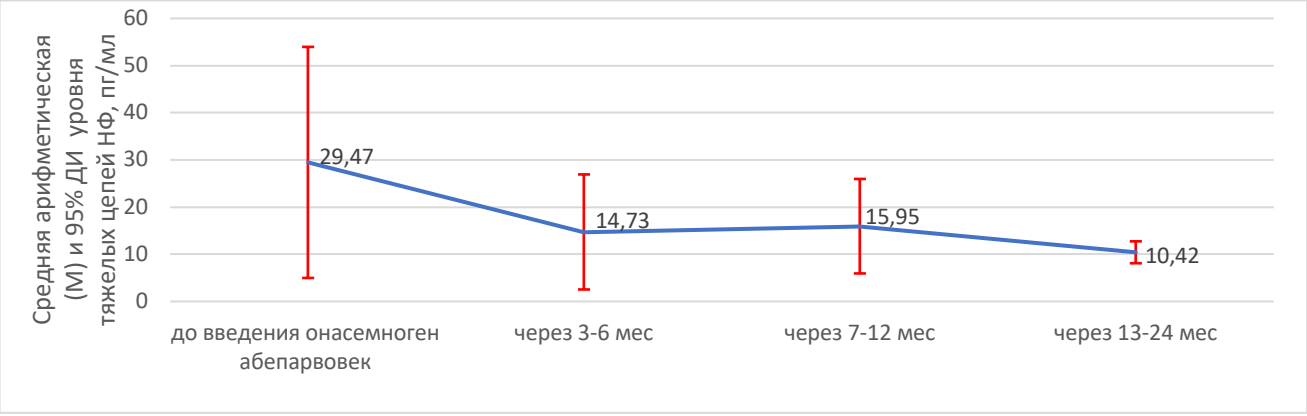


Рисунок 22. Динамика уровней тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей (M, 95% ДИ) со СМА на пресимптоматической стадии до и после проведения генной терапии

Таким образом, после применения генной терапии в группе детей со СМА отмечено:

- У детей со СМА I типа на протяжении всего периода наблюдения имело место постоянное увеличение количества баллов по шкалам CHOP-INTEND и HINE-2, а также достижение новых этапов моторного развития по нормативным критериям ВОЗ.
- У пациентов со СМА на пресимптоматической стадии заболевания максимальное количество баллов по шкале CHOP-INTEND было достигнуто к 6 месяцам жизни, HINE-2 – к 13-18 месяцам, и темпы двигательного развития соответствовали нормативным критериям ВОЗ.
- У детей со СМА I типа и пациентов со СМА на пресимптоматической стадии заболевания после проведения генной терапии отмечается статистически значимая положительная динамика по всем параметрам ЭНМГ.
- При сравнительном анализе показателей ЭНМГ детей со СМА и группы контроля установлено, что данные параметры были достоверно снижены у пациентов со СМА I типа, тогда как у детей на пресимптоматической стадии СМА статистически значимых различий получено не было.
- После применения онасемногена абепарвовека у пациентов со СМА определяется статистически значимое снижение уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови. Максимальное снижение показателей НФ отмечается через 3-6 месяцев после проведения генной терапии.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ, БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ

На третьем этапе исследования был проведен сравнительный анализ клинических, инструментальных, биохимических показателей основной группы (группа II) и группы контроля (группа I). Сравнение проводилось внутри основной группы (между подгруппами IIa и IIb), между подгруппой IIa и группой контроля, а также подгруппой IIb и группой контроля.

5.1 Сравнительная характеристика клинических показателей основной группы и группы контроля

Дети без неврологической патологии, вошедшие в группу контроля (группа I), демонстрировали достижение основных двигательных навыков в соответствии с нормативами ВОЗ.

Пациенты со СМА I типа (подгруппа IIa) до проведения генной терапии имели значительное отставание в двигательном развитии в связи с дебютом клинической симптоматики СМА в возрасте 1,15 ± 1,1 месяц (95% ДИ 0,81 – 1,49), что подтверждалось балльными оценками по шкалам HINE-2 (Me -2,0, Q1-Q3 = 1,00 – 2,25) и CHOP-INTEND (Me - 30,00, Q1-Q3 =22,00 – 37,25).

После проведения генной терапии у детей со СМА I типа отмечалась достоверная положительная динамика в двигательном развитии, однако задержка в достижении основных моторных навыков в соответствии с нормативами ВОЗ на момент завершения исследования сохранялась у большинства пациентов подгруппы IIa (рисунок 9). Средняя оценка по шкале HINE-2 к концу периода наблюдения составила Me - 20,0 (Q1-Q3 =16,50 – 24,50) баллов, максимального значения в 26 баллов достигло только двое детей (4,5%) этой подгруппы. Средний балл по шкале CHOP-INTEND по окончании периода наблюдения у пациентов со СМА I типа был равен – Me - 60,00, (Q1-Q3 =58,00 – 64,00) и только 5 детей (11,4%) этой подгруппы достигли максимального показателя в 64 балла.

Пациенты со СМА на пресимптоматической стадии (подгруппа IIb) до проведения генной терапии не имели клинической симптоматики заболевания и не отличались по двигательному развитию от детей группы контроля. До инициации терапии балльные оценки по шкалам HINE-2 (Me - 4,0, Q1-Q3 = 2,00 – 4,50) и CHOP-INTEND (Me - 57,00, Q1-Q3 =54,00 – 61,00) были высокими и достоверно отличались от подгруппы детей со СМА I типа (p< 0,001), что продемонстрировано в таблицах 18 и 19.

Таблица 18 - Сравнительный анализ показателей по шкале HINE-2 у детей основной группы до проведения генной терапии.

Группа		HINE-2			P
		Me	$Q_1 – Q_3$	N	
СМА (II группа)	СМА I тип (IIa подгруппа)	2,00	1,00 – 2,25	44	< 0,001*
	СМА пресимп. (IIb подгруппа)	4,00	2,00 – 4,50	35	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Таблица 19 - Сравнительный анализ показателей по шкале CHOP-INTEND у детей основной группы до проведения генной терапии.

Группа		HINE-2			P
		Me	$Q_1 – Q_3$	N	
СМА (II группа)	СМА I тип (IIa подгруппа)	57,00	54,00 – 61,00	35	< 0,001*
	СМА пресимп. (IIb подгруппа)	30,00	22,00 – 37,25	44	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

После проведения генной терапии абсолютное большинство пациентов подгруппы IIb формировали основные двигательные навыки в соответствии с нормативами ВОЗ, что представлено на рисунке 12. Дети со СМА на пресимптоматической стадии заболевания 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.

Таким образом, при сравнении клинических характеристик основной группы и группы контроля можно констатировать, что:

- пациенты со СМА I типа (подгруппа IIa) как до, так и после проведения генной терапии имели отставание в двигательном развитии как в сравнении с группой контроля (группа I), так и с детьми со СМА на пресимптоматической стадии (подгруппа IIb). Однако применение генной терапии позволило пациентам с уже манифестировавшим заболеванием достоверно улучшить моторное развитие и сформировать двигательные навыки, достижение которых было бы невозможно при естественном течении СМА.
- пациенты со СМА на пресимптоматической стадии (подгруппа IIb) как до, так и после проведения генной терапии не имели нарушений моторного развития и сформировали двигательные навыки в соответствие с возрастными нормами, не отличаясь от детей без неврологической патологии (группа I). Применение генной терапии на пресимптоматической стадии заболевания позволяет у большинства пациентов предупредить развитие симптомов СМА.

5.2 Сравнительная характеристика ЭНМГ-показателей основной группы и группы контроля

У детей без неврологической патологии в возрасте от 0-24 мес. (группа контроля) были установлены основные параметры ЭНМГ (амплитуда, площадь и латентность негативного пика М-ответа) установленные при электрической стимуляции локтевого нерва в дистальной точке в области запястья. Полученные данные согласуются с результатами раннее проведенных исследований [107, 128, 176] по определению показателей ЭНМГ у неврологически здоровых детей раннего возраста, что дает основание рассматривать их в качестве нормативных ЭНМГ- показателей у детей от 0 до 24 месяцев.

Сравнительный анализ ЭНМГ- параметров между основной группой (СМА) и группой контроля показал следующие закономерности:

У пациентов со СМА I типа (подгруппа IIa) до и после проведения генной терапии все основные ЭНМГ- параметры были достоверно ниже, чем у детей без неврологической патологии (группа I). Наибольшие различия касались амплитуды и площади М-ответа: выявлена примерно 10-кратная разница этих показателей, как до лечения (подгруппа IIa: амплитуда (Me - 0,28, Q1-Q3 = 0,13 – 0,65 мВ), площадь (Me - 0,60, Q1-Q3 = 0,32 – 0,83 мс*мВ); группа I: амплитуда (Me - 5,20, Q1-Q3 = 4,20 – 5,80 мВ) и площадь (Me - 9,10, Q1-Q3 = 7,90 – 10,00 мс*мВ)), так и после лечения (подгруппа IIa: амплитуда (Me - 0,60, Q1-Q3 = 0,44 – 1,2 мВ), площадь (Me - 1,00, Q1-Q3 = 0,70 – 2,10 мс*мВ); группа I: амплитуда (Me - 6,50, Q1-Q3 = 6,0 – 6,90 мВ), площадь (Me - 13,60, Q1-Q3 = 10,40 – 15,20 мс*мВ)), несмотря на наличие стойкой положительной динамики ЭНМГ-параметров в течение 2х-летнего периода наблюдения (таблица 20).

При сравнении ЭНМГ-параметров детей подгруппы IIb (СМА на пресимптоматической стадии) и группы контроля (дети без неврологической патологии) достоверных различий выявлено не было как до инициации генной терапии, так и в течение 2-летнего периода наблюдения, таким образом ЭНМГ-параметры детей со СМА на пресимптоматической стадии соответствовали нормативным показателям.

При сравнении внутри основной группы между подгруппами IIa и IIb были установлены те же закономерности, что и между подгруппой IIa и группой контроля. Имели место достоверные различия ЭНМГ-параметров как до лечения (подгруппа IIa: амплитуда (Me - 0,28, Q1-Q3 = 0,13 – 0,65 мВ), площадь (Me - 0,60, Q1-Q3 = 0,32 – 0,83 мс*мВ); подгруппа IIb: амплитуда (Me - 5,00, Q1-Q3 = 4,30 – 5,30 мВ), площадь (Me - 8,90, Q1-Q3 = 7,80 – 10,10 мс*мВ)), так и после проведения генной терапии (подгруппа IIa: амплитуда (Me - 0,60, Q1-Q3 = 0,44 – 1,2 мВ), площадь (Me - 1,00, Q1-Q3 = 0,70 – 2,10 мс*мВ); подгруппа IIb: амплитуда (Me - 6,05, Q1-Q3 = 5,20 – 6,90 мВ), и

площадь (Me - 11,30, Q1-Q3 = 10,53 – 13,22 мс*мВ)), что представлено в таблице 20.

Таблица 20 - Сравнительный анализ ЭНМГ-показателей пациентов группы контроля и основной группы до и после проведения генной терапии в возрасте 1-6 мес., 7-12 мес., 13-24 мес.

Группа/ подгруппа	**До лечения**			
	Амплитуда М-ответа (мВ)	СРВ (м/с)	Площадь М-ответа (мс*мВ)	Латентность (мс)
Подгруппа IIa СМА I типа (n=35)	0,28 (0,13 – 0,65)	31,70 (27,40 – 35,90)	0,60 (0,32 – 0,83)	2,60 (2,30 – 3,00)
Подгруппа IIb СМА, пресим. (n=35)	5,0 (4,30 – 5,30)	33,60 (32,40 – 38,10)	8,90 (7,80 – 10,10)	2,10 (2,00 – 2,40)
Группа I, контроля (n=21)	5,20 (4,20 – 5,80)	37,20 (33,5 – 41,30)	9,10 (7,90 – 10,00)	2,20 (2,00 – 2,40)
P	0,001* $p_{контроль – 1\ тип} < 0,001$ $p_{пресимптом – 1\ тип} < 0,001$	0,001* $p_{контроль – 1\ тип} = 0,001$ $p_{пресимптом – 1\ тип} = 0,028$	< 0,001* $p_{контроль – 1\ тип} < 0,001$ $p_{пресимптом – 1\ тип} < 0,001$	< 0,001* $p_{контроль – 1\ тип} < 0,001$ $p_{пресимптом – 1\ тип} < 0,001$

Группа/ подгруппа	**1-6 мес**			
	Амплитуда М-ответа (мВ)	СРВ (м/с)	Площадь М-ответа (мс*мВ)	Латентность (мс)
Подгруппа IIa СМА I типа (n=8)	0,26 (0,21 – 0,37)	37,75 (33,95 – 38,2)	0,70 (0,40 – 1,15)	2,40 (2,30 – 2,52)
Подгруппа IIb СМА, пресим. (n=5)	5,7 (5,20 – 5,80)	46,0 (38,60 – 46,70)	7,00 (6,40 – 8,40)	2,20 (2,00 – 2,20)

Таблица 20 - Сравнительный анализ ЭНМГ-показателей пациентов группы контроля и основной группы до и после проведения генной терапии в возрасте 1-6 мес., 7-12 мес., 13-24 мес. (продолжение)

Группа/ подгруппа	**1-6 мес**			
	Амплитуда М-ответа (мВ)	СРВ (м/с)	Площадь М-ответа (мс*мВ)	Латентность (мс)
Группа I, контроля (n=21)	5,2 (4,20 – 5,80)	37,2 (33,50 – 41,30)	9,10 (7,90 – 10,00)	2,20 (2,00 – 2,40)
P	< 0,001* $p_{контроль – 1\ тип}$ < 0,001 $p_{пресимптом – 1\ тип}$ = 0,002	0,084	< 0,001* $p_{контроль – 1\ тип}$ < 0,001	0,040* $p_{контроль – 1\ тип}$ = 0,046

Группа/ подгруппа	**7-12 мес**			
	Амплитуда М-ответа (мВ)	СРВ (м/с)	Площадь М-ответа (мс*мВ)	Латентность (мс)
Подгруппа Ia, СМА I типа (n=24)	0,55 (0,37 – 0,72)	41,25 (36,85 – 45,82)	1,10 (0,67 – 1,42)	2,25 (2,10 – 2,50)
Подгруппа IIb СМА, пресим. (n=17)	5,2 (4,30 – 7,30)	48,9 (46,10 – 53,60)	10,60 (9,10 – 11,80)	2,00 (2,00 – 2,10)
Группа I, контроля (n=22)	5,85 (5,53 – 7,25)	46,85 (45,82 – 52,38)	11,35 (9,43 – 12,53)	1,95 (1,90 – 2,08)
P	< 0,001* $p_{контроль – 1\ тип}$ < 0,001 $p_{пресимптом – 1\ тип}$ < 0,001	<0,001* $p_{контроль – 1\ тип}$ = 0,002 $p_{пресимптом – 1\ тип}$ = 0,001	< 0,001* $p_{контроль – 1\ тип}$ < 0,001 $p_{пресимптом – 1\ тип}$ < 0,001	< 0,001* $p_{контроль – 1\ тип}$ < 0,001 $p_{пресимптом – 1\ тип}$ = 0,009

Группа/ подгруппа	**13-24 мес**			
	Амплитуда М-ответа (мВ)	СРВ (м/с)	Площадь М-ответа (мс*мВ)	Латентность (мс)
Подгруппа I, СМА I типа (n=17)	0,60 (0,44 – 1,2)	49,20 (43,4 – 50,3)	1,10 (0,70 – 2,10)	2,30 (2,10 – 2,30)

Таблица 20 - Сравнительный анализ ЭНМГ-показателей пациентов группы контроля и основной группы до и после проведения генной терапии в возрасте 1-6 мес., 7-12 мес., 13-24 мес. (продолжение)

Группа/ подгруппа	**13-24 мес**			
	Амплитуда М-ответа (мВ)	СРВ (м/с)	Площадь М-ответа (мс*мВ)	Латентность (мс)
Подгруппа IIb СМА, пресим. (n=14)	6,05 (5,20 – 6,90)	53,15 (52,15 – 56,82)	11,30 (10,53 – 13,22)	2,00 (1,82 – 2,00)
Группа I, контроля (n=21)	6,50 (6,0 – 6,90)	53,30 (50,90 – 55,30)	13,60 (10,40 – 15,20)	2,10 (2,00 – 2,30)
P	< 0,001* $p_{контроль – 1\ тип}$ < 0,001 $p_{пресимптом – 1\ тип}$ < 0,001	0,003* $p_{контроль – 1\ тип}$ = 0,017 $p_{пресимптом – 1\ тип}$ = 0,004	< 0,001* $p_{контроль – 1\ тип}$ < 0,001 $p_{пресимптом – 1\ тип}$ < 0,001	< 0,001* $p_{контроль – пресимптом}$ < 0,001 $p_{пресимптом – 1\ тип}$ < 0,001

Динамика амплитуды и площади М-ответа у пациентов со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии до и после проведения генной терапии в течение 2-летнего периода наблюдения представлена на рисунках 23 и 24.

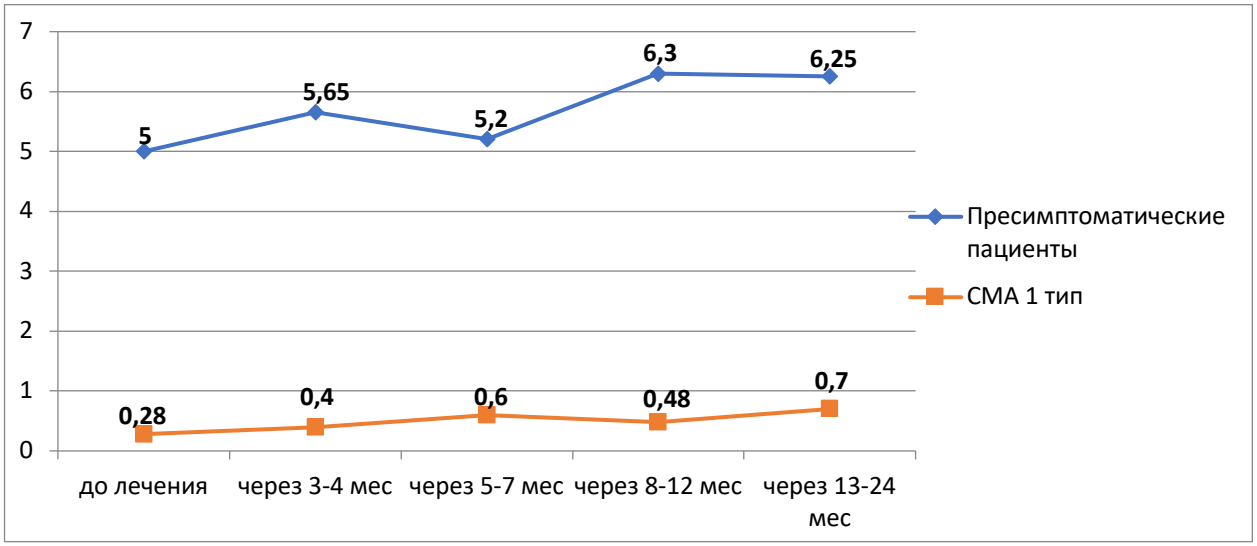


Рисунок 23. Динамика амплитуды (мВ) М-ответа мышцы, отводящей пятый палец кисти у пациентов со СМА I типа и СМА, пресимптоматическая стадия до и после лечения препаратом онасемноген абепарвовек

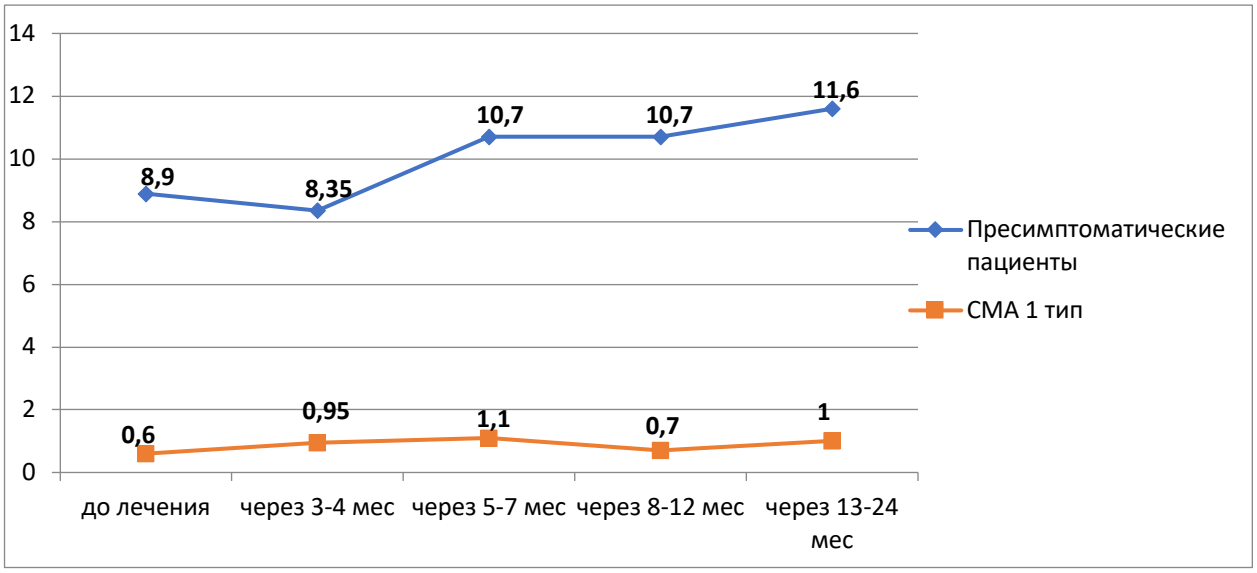


Рисунок 24. Динамика площади (мс*мВ) М-ответа мышцы, отводящей пятый палец кисти у пациентов со СМА I типа и СМА, пресимптоматическая стадия до и после лечения препаратом онасемноген абепарвовек

Таким образом, при сравнении ЭНМГ-параметров основной группы и группы контроля можно констатировать, что:

- пациенты со СМА I типа (подгруппа IIa) 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 (группа I). После проведения лечения с применением генной терапии у данной категории больных имеет место достоверное увеличение амплитуды и площади М-ответа, в то время как при естественном течении заболевания наблюдается быстрое снижение данных показателей [137, 211];
- пациенты со СМА на пресимптоматической стадии (подгруппа IIb) 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 (группа I).
- 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 периода наблюдения ЭНМГ-параметры детей со СМА I типа не достигают значений ЭНМГ-параметров пациентов со СМА на пресимптоматической стадии.

- Применение генной терапии на пресимптоматической стадии заболевания позволяет у большинства пациентов сохранять значения ЭНМГ-параметров в рамках возрастной нормы.

5.3 Сравнительная оценка показателей уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у пациентов основной группы и группы контроля

Был проведен сравнительный анализ показателей уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови между основной группой (подгруппа IIa – СМА I тип и подгруппа IIb – СМА, пресимптоматическая стадия) до проведения генной терапии и группой контроля (таблицы 21, 22).

Установлены следующие закономерности:

- У пациентов со СМА I типа (подгруппа IIa) до проведения лечения уровень как легких цепей НФ в сыворотке крови ($p<0,001$), так и тяжелых цепей ($p<0,001$) был достоверно выше, чем у детей группы контроля.
- У пациентов со СМА на пресимптоматической стадии (подгруппа IIb) в сравнении с группой контроля достоверно выше был только уровень легких цепей НФ в сыворотке крови, ($p<0,001$), статистических различий в уровнях тяжелых цепей НФ выявлено не было.
- При сравнении внутри основной группы уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у пациентов со СМА I типа и детей со СМА на пресимптоматической стадии достоверных различий получено не было. Однако следует отметить значительно большие интерквартильные размахи как в уровнях легких цепей у детей со СМА I типа (Me -22,97, Q1-Q3 = 6,00 – 48,54) по сравнению со СМА на пресимптоматической стадии (Me - 6,00, Q1-Q3 = 6,00 – 31,43), так и в уровнях тяжелых цепях (СМА I тип: Me –

13,00, Q1-Q3 = 6,00 – 51,50; СМА на пресимптоматической стадии: Me – 12,00, Q1-Q3 = 6,00 – 16,00) соответственно.

Таблица 21 - Сравнительный анализ уровней легких цепей НФ в группе СМА до введения онасемноген абепарвовек и в группе контроля

Группы		Легкие цепи НФ, пг/мл до введения онасемноген абепарвовек			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	N	
Группа контроля (I группа)		4,00	2,50 – 9,57	76	< 0,001* $p_{СМА\ пресимпт. – группа\ контроля}$ < 0,001 $p_{СМА\ I\ тип – группа\ контроля}$ < 0,001
Основная группа (II группа)	СМА I тип (IIa подгруппа)	22,97	6,00 – 48,54	44	
	СМА пресимп. (IIb подгруппа)	6,00	6,00 – 31,43	35	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Таблица 22 - Сравнительный анализ уровней тяжелых цепей НФ в группе СМА до введения онасемноген абепарвовек и в группе контроля

Группы		Тяжелые цепи НФ, пг/мл до введения онасемноген абепарвовек			p
		Me	$Q_1 – Q_3$	N	
Группа контроля (I группа)		8,70	5,80 – 12,00	76	0,006* $p_{СМА\ I\ тип – группа\ контроля}$ = 0,010
Основная группа (II группа)	СМА I тип (IIa подгруппа)	13,00	6,00 – 51,50	44	
	СМА пресимп. (IIb подгруппа)	12,00	6,00 – 16,00	35	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В дальнейшем, был осуществлен сравнительный анализ уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови детей группы контроля и основной группы в динамике через 3-6 мес., 7-12 мес. и 13-24 мес. после проведения

генной терапии (таблицы 23, 24). У всех пациентов основной группы отмечено снижение уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови.

Таблица 23 - Сравнительный анализ уровней легких цепей НФ группы контроля и группы СМА после введения онасемноген абепарвовек

Легкие цепи НФ, пг/мл, через 3-6 мес				
Группа контроля		Me	$Q_1 – Q_3$	N
		4,0	2,50-9,57	76
Основная группа	СМА I тип (подгруппа IIa)	6,0	5,92-7,78	20
	СМА пресимпт. (подгруппа IIb)	6,0	6,0-7,25	12
Легкие цепи НФ, пг/мл, через 7-12 мес				
Группа контроля		Me	$Q_1 – Q_3$	N
		4,0	2,50-9,57	76
Основная группа	СМА I тип (подгруппа IIa)	6,15	5,15-7,3	16
	СМА пресимпт. (подгруппа IIb)	6,0	5,0-6,0	14
Легкие цепи НФ, пг/мл, через 13-24 мес				
Группа контроля		Me	$Q_1 – Q_3$	N
		4,0	2,50-9,57	76
Основная группа	СМА I тип (подгруппа IIa)	6,0	5,7-6,60	11
	СМА пресимпт. (подгруппа IIb)	5,0	5,0-6,0	14

Таблица 24 - Сравнительный анализ уровней тяжелых цепей НФ группы контроля и группы СМА после введения препарата онасемноген абепарвовек

Тяжелые цепи НФ, пг/мл, через 3-6 мес			
Группа контроля	Me	$Q_1 – Q_3$	N
	4,0	2,50-9,57	76

Таблица 24 - Сравнительный анализ уровней тяжелых цепей НФ группы контроля и группы СМА после введения препарата онасемноген абепарвовек (продолжение)

Тяжелые цепи НФ, пг/мл, через 3-6 мес				
Основная группа	СМА I тип (подгруппа IIa)	11,0	6,0-18,8	20
	СМА пресимпт. (подгруппа IIb)	10,0	6,0-12,5	12
Тяжелые цепи НФ, пг/мл, через 7-12 мес				
Группа контроля		Me	$Q_1 – Q_3$	N
		4,0	2,50-9,57	76
Основная группа	СМА I тип (подгруппа IIa)	11,25	9,65-13,85	16
	СМА пресимпт. (подгруппа IIb)	10,0	6,75-11.75	14
Тяжелые цепи НФ, пг/мл, через 13-24 мес				
Группа контроля		Me	$Q_1 – Q_3$	N
		4,0	2,50-9,57	76
Основная группа	СМА I тип (подгруппа IIa)	8,6	6,0-9,75	11
	СМА пресимпт. (подгруппа IIb)	10,0	6,75-11,75	14

При сравнении с группой контроля получены следующие результаты:

- У детей со СМА I типа (подгруппа IIa) 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. уровни легких цепей НФ в сыворотке крови в подгруппе IIa 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 (подгруппа IIa) 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 (подгруппа IIb) уже через 3-6 мес. после проведения генной терапии не выявлено различий с группой контроля в уровнях легких цепей НФ в сыворотке крови. При анализе показателей НФ через 7-12 мес. и 13-24 мес. достоверных различий также не получено.
- При сравнении уровней тяжелых цепей НФ в сыворотке крови между группой контроля и подгруппой IIb через 3-6 мес, 7-12 мес и 13-24 мес после лечения статистической разницы выявлено не было.
- При сравнении внутри основной группы после проведения генной терапии с учетом снижения уровней легких и тяжелых цепей НФ и приближения их значений к показателям группы контроля, достоверных различий получено не было.

Таким образом, можно констатировать, что после проведения генной терапии препаратом онасемноген абепарвовек уровни легких и тяжелых цепей НФ как у детей со СМА I типа, так и у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии снижались и были сопоставимы с показателями группы контроля до конца периода наблюдения.

Изучение уровней НФ в сыворотке крови у детей без неврологической патологии и у пациентов со СМА показало, 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 снижаются и остаются стабильными на протяжении 2х 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.

5.4 Предикторы эффективности генной терапии у детей со СМА (основная группа)

Так как оценка патогенетической, в том числе генной, терапии при СМА является важным и до конца не решенным вопросом, то поиск клинических, нейрофизиологических и биохимических маркеров заболевания, позволяющих определить критерии эффективности лечения, является крайне актуальным.

С учетом того, что при естественном течении заболевания пациенты со СМА I типа никогда не достигают навыка самостоятельного сидения, и их оценка по шкале CHOP-INTEND не превышает 40 баллов, в качестве предикторов эффективности генной терапии у детей со СМА I типа нами были проанализированы корреляционные связи между достижением самостоятельного сидения, оценками по шкалам моторного развития и ЭНМГ-параметрами.

В результате сравнительного анализа амплитуды М-ответа при стимуляции локтевого нерва до проведения генной терапии в зависимости от сроков достижения навыка самостоятельного сидения после введения препарата онасемногеном абепарвовек, были выявлены существенные различия ($p = 0,041$, *используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса*) (таблица 25).

Таблица 25 - Сроки достижения навыка самостоятельного сидения у пациентов со СМА I типа после проведения генной терапии в зависимости от амплитуды М-ответа при стимуляции локтевого нерва до лечения

Показатель	Категории	Амплитуда до лечения (мВ)				P
		Me	$Q_1 – Q_3$	min – max	N	
Срок самостоятельного сидения после генной терапии	не сел	0,24	0,13 – 0,35	0,1 – 0,9	15	0,041* $p_{сел\ через\ 4\text{-}12\ мес\ –\ не\ сел}$ = 0,023
	сел через 4-12 мес.	0,53	0,27 – 1,55	0,08 – 2,2	14	
	сел через 13-24 мес.	0,14	0,09 – 0,35	0,07 – 0,82	5	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Навык самостоятельного сидения после проведения генной терапии у пациентов со СМА I типа не был достигнут в течение 2-х летнего наблюдения ни у одного ребенка при значении медианы амплитуды М-ответа при стимуляции локтевого нерва до лечения - 0,24 мВ (Q1-Q3: 0,13 – 0,35, min 0,1 max 0,9). Самостоятельное сидение формировалось через 4-12 месяцев после введения препарата онасемногеном абепарвовек у пациентов со СМА I типа при значении медианы амплитуды М-ответа до лечения - 0,53 мВ (Q1-Q3: 0,27 – 1,55, min 0,08 max 2,2).

Сравнительный анализ значений, полученных по шкале CHOP-INTEND, в зависимости от сроков формирования навыка самостоятельного сидения после проведения генной терапии у детей со СМА I типа выявил статистически значимые различия (p = 0,001, *используемый метод: F–критерий Фишера)* (таблица 26).

Таблица 26 - Сроки достижения навыка самостоятельного сидения у пациентов со СМА I типа после проведения генной терапии в зависимости от оценки по шкале CHOP-INTEND до лечения

Показатель	Категории	Оценка по шкале CHOP-INTEND (баллы)				P
		Me	$Q_1 – Q_3$	min – max	N	
Срок самостоятельного сидения после генной терапии	не сел	28,0	22,0 – 32,0	8,0 – 44,0	17	0,013* $p_{\text{сел через 4-12 мес – не сел}} = 0,019$
	сел через 4-12 мес	39,0	29,0 – 48,0	19,0 – 58,0	17	
	сел через 13-24 мес	31,0	21,0 – 31,5	11,0 – 36,0	7	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Навык самостоятельного сидения после генной терапии не был достигнут в течение 2-х летнего наблюдения при медиане оценки по шкале CHOP-INTEND у пациентов со СМА I типа до лечения - 28 баллов (Q1-Q3: 22,0 – 32,0, min 8,0 max 44). Самостоятельное сидение формировалось через 4-

12 месяцев после введения препарата онасемноген абепарвовек, у пациентов со СМА I типа при медиане оценки шкалы CHOP-INTEND до лечения 39 баллов (Q1-Q3: 29,0 – 48,0, min 19,0 max 58,0). Возможность достичь навык самостоятельного сидения имелась даже у пациентов со СМА I типа с достаточно низкими значениями медианы оценки по шкале CHOP-INTEND до лечения - 31,0 балл (Q1-Q3: 21,0 – 31,5, min 11,0 max 36,0), но в более поздние сроки – через 13-24 мес. после генной терапии.

Для возможности прогнозирования формирования навыка самостоятельного сидения в группе пациентов со СМА I типа на основании данных, полученных в нашем исследовании (рисунок 24), 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. Специфичность составила 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; чувствительность составила для шкалы CHOP-INTEND - 0,27 (27%) и для амплитуды М-ответа - 0,32 (32%) соответственно.

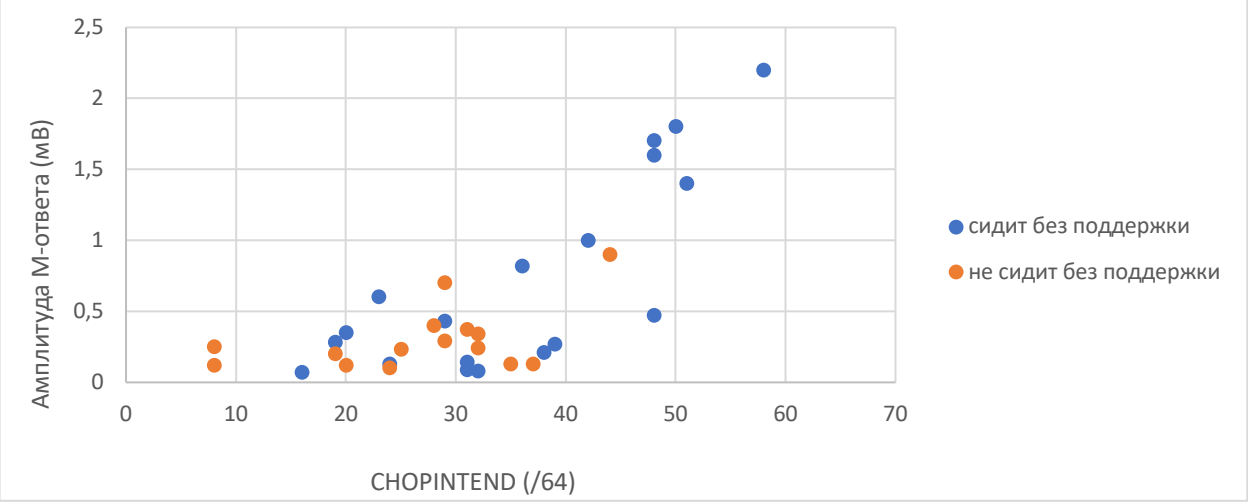


Рисунок 24. Зависимость достижения навыка самостоятельного сидения от показателей амплитуды М-ответа и оценки по шкале CHOP-INTEND у пациентов со СМА I типа после проведения генной терапии в конце 2-летнего периода наблюдения

На основании прогностических расчетов были установлены следующие пороги. При амплитуде М-ответа ≥0,95 мВ или оценке по шкале CHOP-INTEND ≥45 баллов прогнозировалось 100% достижение навыка сидения. При амплитуде М-ответа от ≥0,4 мВ до <0,95 мВ или 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 или оценке по шкале CHOP-INTEND от ≥ 24 до <34 баллов – более 50%, а при амплитуде М-ответа менее <0,24 мВ или оценке по шкале CHOP-INTEND <24 баллов достижение навыка сидения прогнозировалось не более 40%. Оценка по шкале CHOP-INTEND является статистически значимым предиктором навыка самостоятельного сидения без поддержки (AUC = 0,692; 95% ДИ: 0,531 – 0,854, p = 0,037).

Для возможности прогнозирования формирования навыка самостоятельного стояния в группе пациентов со СМА I типа после генной терапии нами был проведен сравнительный анализ сроков достижения/не достижения навыка самостоятельного стояния в зависимости от амплитуды М-ответа при стимуляции локтевого нерва, полученной при ЭНМГ исследовании до лечения. В результате сравнения этих параметров не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,636) *(используемый метод: U–критерий Манна–Уитни)*. Также не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,294, *используемый метод: t-критерий Уэлча*) при проведении сравнительного анализа сроков формирования/не формирования навыка самостоятельного стояния у пациентов со СМА I типа после проведения генной терапии в зависимости от значений по шкале CHOP-INTEND, полученных при оценке до лечения. Это, вероятно, может быть связано как с относительно коротким сроком проведения исследования, так и с небольшим числом пациентов, достигшим навыка самостоятельного стояния в подгруппе пациентов со СМА I типа.

Таким образом, прогностическими критериями формирования пациентом со СМА I типа навыка самостоятельного сидения являются значение параметра ЭНМГ - амплитуды М-ответа, а также оценка по шкале CHOP-INTEND до применения генной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение детей с нервно-мышечными заболеваниями и определение критериев эффективности терапии остается одной из важнейших задач современной неврологии. Спинальная мышечная атрофия (СМА) - это наследственное нервно-мышечное заболевание, которое характеризуется нейродегенерацией двигательных нейронов, что приводит к прогрессирующей мышечной слабости, атрофии скелетных и бульбарных мышц [43, 161]. СМА до недавнего времени рассматривалась как одна из ведущих генетических причин, приводящая к ранней детской смертности, так как при естественном течении заболевания при СМА I типа почти все пациенты (90%) умирают или нуждаются в постоянной вентиляции легких к 2 годам жизни [137]. С появлением методов патогенетической терапии СМА прогнозы течения заболевания значительно улучшились [121, 174, 233].

В 2023 году в России стартовал расширенный неонатальный скрининг, который способствует раннему выявлению пациентов со СМА, что, в свою очередь, обуславливает возможности более широкого применения генной терапии в реальной клинической практике и необходимости оценки ее отдаленных результатов.

До настоящего времени при анализе эффективности лечения пациентов с нервно-мышечной патологией применяются шкалы двигательного развития (HINE-2, CHOP-INTEND, HFMSE, RULM и другие) [161], которые характеризуются субъективизмом при выполнении исследований вследствие различий в опыте и квалификации врачей. 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, обусловленного повреждением и дегенерацией альфа-мотонейронов спинного мозга. В качестве потенциальных биомаркеров рассматриваются показатели ЭНМГ и НФ в сыворотке крови и ликворе [145].

Амплитуду и площадь М-ответа – параметров ЭНМГ, получаемых при стимуляции периферического нерва в дистальной точке, чаще всего использовали для оценки тяжести двигательных нарушений и их динамики у пациентов с разными формами СМА [145, 177, 211, 224]. Характерным признаком у большинства симптоматических пациентов со СМА было снижение амплитуды М-ответа, что рассматривалось как отражение дегенерации альфа-мотонейронов спинного мозга [137, 211, 224]. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что амплитуда М-ответа у пациентов со СМА I типа, получавших препарат нусинерсен или препарат онасемноген абепарвовек, увеличивалась с течением времени по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [47, 69].

Поскольку НФ являются преимущественно аксональными структурными компонентами, которые участвуют в нейрональной проводимости и способствуют росту и стабильности аксонов как в центральных, так и в периферических нервах, при заболеваниях, характеризующихся повреждением аксонов, в том числе и СМА, в ликворе и сыворотке крови уровни НФ повышаются, что отражает процессы нейродегенерации [48].

Таким образом, определение показателей ЭНМГ и уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови в динамике позволит не только объективно оценивать ответ на патогенетическое лечение, но и прогнозировать моторное развитие пациентов [47, 69, 145].

Однако применение данных исследований затруднено из-за отсутствия нормативных показателей ЭНМГ и уровней нейрофиламентов в сыворотке крови и недостаточном количестве подобных исследований как в нашей стране, так и за рубежом [48, 69, 128, 145].

В связи с этим, целью нашего исследования было оценить эффективность генной терапии у детей раннего возраста со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии, а одной из задач исследования - определить предикторы эффективности генной терапии у пациентов со СМА на основе

изучения динамики моторного развития, определения параметров ЭНМГ и уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови до и после проведения генной терапии.

Для реализации цели исследования 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.

Все дети без неврологической патологии, вошедшие в группу контроля (группа I), не имели заболеваний желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой или мочеполовой систем, а при оценке психического, речевого и моторного развития демонстрировали соответствие возрастной норме.

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 25).

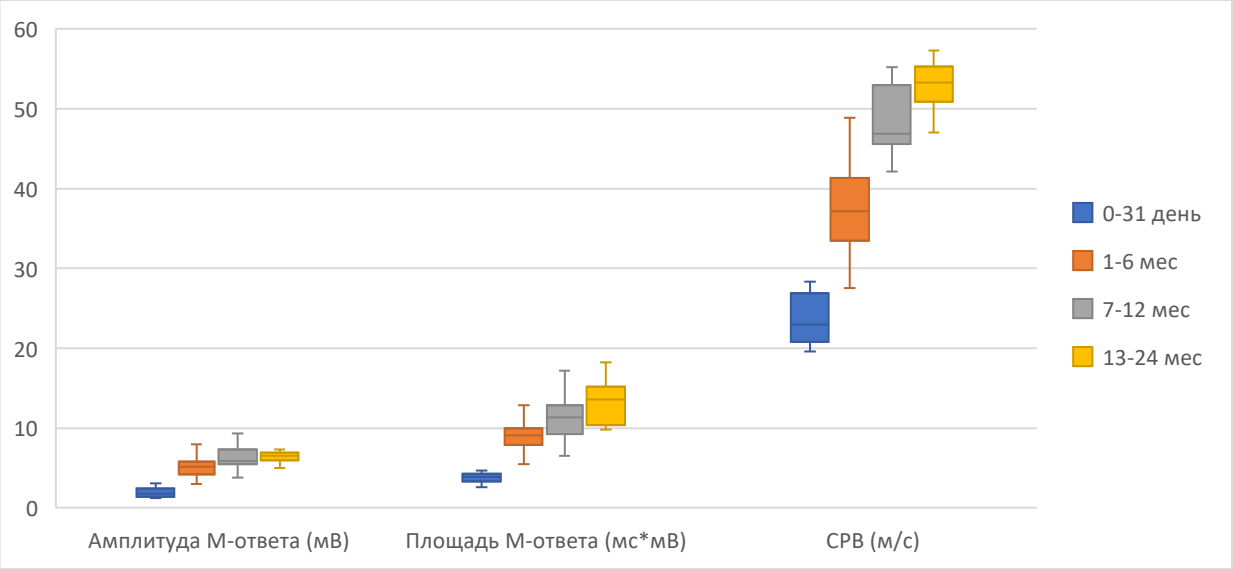


Рисунок 25. Параметры ЭНМГ (амплитуда (мВ), площадь (мс*мВ) М-ответа мышцы, отводящей пятый палец кисти и скорость распространения возбуждения (м/с)) при электрической стимуляции локтевого нерва в области запястья в зависимости от возраста детей группы контроля

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.

Полученные нами результаты во многом совпадают с предыдущими отечественными [8, 17] и зарубежными [107, 128, 176] 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.

Результаты нашего исследования являются первой детальной комплексной оценкой ЭМНГ показателей у детей без неврологической патологии. Поскольку полученные нами данные были сопоставимы с раннее

проведенными зарубежными исследованиями, установленные показатели ЭНМГ могут быть рассмотрены как нормативные.

У этих же 85 детей без неврологической патологии в возрасте от 0 до 24 месяцев (группа контроля) были определены уровни легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови. 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 [95, 122].

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 (см. Приложения 1-4).

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).

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).

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.

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. Все 35 детей со СМА на пресимптоматической стадии после лечения развивались в соответствии с нормативами ВОЗ и не имели нарушений моторного развития.

Наши результаты согласуются с данными европейского исследования STR1VE-EU [159], где самостоятельное сидение в течение как минимум 10 секунд было достигнуто у 15 (45%) из 33 пациентов после генной терапии к 18 месяцам жизни. Результаты нашего исследования показывают, что лечение препаратом онасемноген абепарвовек приводит к значительному улучшению двигательной активности при СМА I типа и самостоятельное сидение достижимо в 60,5% случаев.

Оценка по шкале HINE-2 у пациентов со СМА I типа в нашем исследовании также 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 26).

В исследовании на французской популяции у пациентов со СМА I типа с двумя копиями гена SMN2 на фоне генной терапии также было показано достоверное увеличение баллов по шкале HINE-2 по сравнению с исходным тестированием - Me 4,0 (0-9,0) баллов, через 6 месяцев оценка по шкале HINE-2 составила - Me 7,0 (5,5-8,5) баллов, через 12 месяцев - Me 11,5 (8,4-13,6) баллов) и через 24 месяцев - Me 14,8 (12,1-18,0) баллов [81]. Необходимо подчеркнуть, 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 все пациентов [101].

Показатели по шкале CHOP-INTEND до лечения у пациентов со СМА I типа в нашем исследовании были несколько выше - Me – 30,0 (Q1-Q3 = 22,00 – 37,25), чем в европейском исследовании STR1VE-EU - Me 28,0 (22-32) баллов [159], но ниже, чем в американском исследовании STR1VE-US -Me 33,5 (24-38) баллов [77].

При этом все 44 пациента со СМА I типа, включенные в наше исследование, показали значимое улучшение двигательных функций при оценке по шкале CHOP-INTEND по сравнению с фоновым обследованием с Me – 30,0 (Q1-Q3 = 22,00 – 37,25) до Me – 60,0 (Q1-Q3 = 58,00 – 64,00) баллов (рисунок 26).

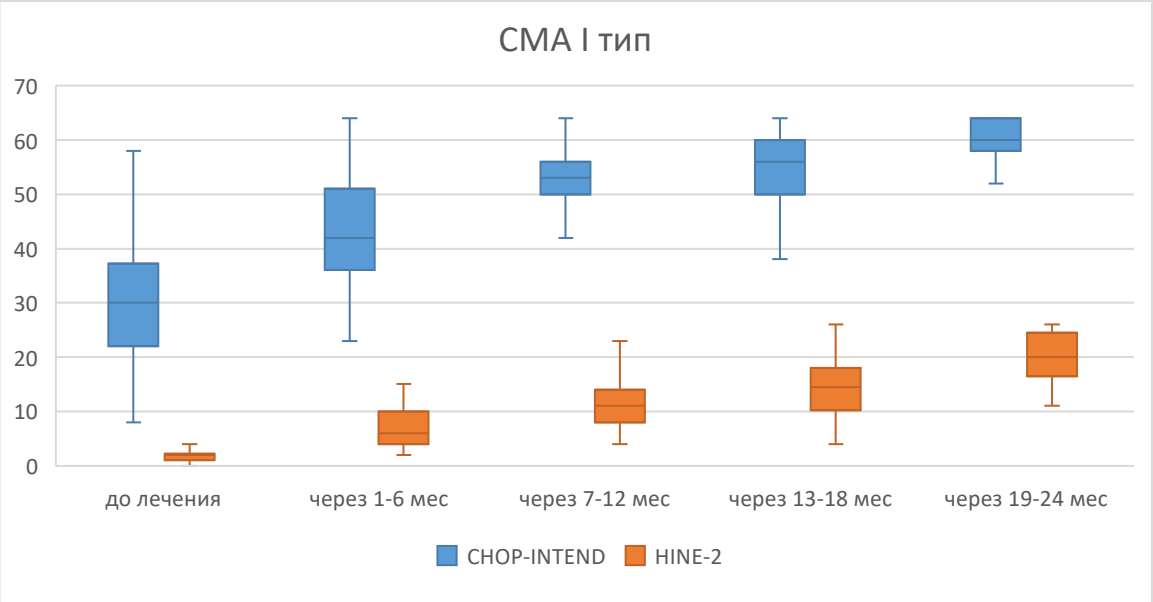


Рисунок 26. Динамика оценок по шкалам HINE-2 и CHOP-INTEND у детей со СМА I типа на фоне применения генной терапии

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 27).

У пациентов, участвовавших в исследованиях STR1VE-US и STR1VE-EU, также наблюдалось быстрое и устойчивое улучшение показателей по шкале CHOP-INTEND на фоне лечения препаратом онасемногеном

абепарвовек, хотя максимальные показатели в исследовании STR1VE-EU были несколько ниже (Me – 49,5 (Q1-Q3 = 48,00 – 52,00) баллов), что может быть связано с меньшими показателями на исходном этапе и несколько более коротким периодом наблюдения [159]. Несмотря на эти различия, степень улучшений по сравнению с исходными уровнями была схожей. Также следует отметить, что при естественном течении болезни дети со СМА I типа никогда не достигают оценку по шкале CHOP-INTEND больше 40 баллов к возрасту 6 месяцев [100, 137, 160].

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 [54, 77, 81, 200].

Несмотря на достоверные улучшения в двигательной сфере, дети со СМА I типа через два года после проведения генной терапии имели ограничения в самостоятельном передвижении. Как показывает исследование французских авторов применение препарата онасемноген абепарвовек при СМА I типа не смогло предотвратить развитие деформации позвоночника у таких детей. Авторы делают заключение, что генная терапия значительно улучшает двигательные показатели при СМА I типа, однако пациенты могут страдать от физически значимых осложнений и инвалидизации [81].

Двигательное развитие детей со СМА на пресимптоматической стадии после проведения генной терапии в нашем исследовании происходило в соответствии с нормативами ВОЗ. 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 полностью согласуются с результатами ранее проведенных исследований.

Так в исследовании SPR1NT у пресимптоматических пациентов с тремя копиями гена *SMN2:* из 15 детей, получавших генную терапию, 14 могли стоять без поддержки и 11 могли ходить самостоятельно по нормативам ВОЗ [207]. При дальнейшем наблюдении было показано, что дети, не достигшие двигательных навыков по возрасту, в более старшем возрасте овладевали этими навыками.

В исследовании SPR1NT все 14 пресимптоматических пациентов с двумя копиями гена *SMN2* овладели навыком самостоятельного сидения и 11 (79%) из них достигли этого двигательного рубежа в пределах нормального периода развития, установленного ВОЗ [208]. 11 (79%) из 14 детей с пресимптоматической СМА могли стоять без опоры и 7 (50%) из них достигли этого навыка в рамках нормального моторного развития по ВОЗ. Десять из 14 детей (71%) ходили самостоятельно и 6 (43%) сделали это в рамках нормативов ВОЗ.

Результаты, опубликованные Day et al. (2021), Desguerre et al. (2024), Weiß et al., (2024), свидетельствуют о том, что на фоне проведения патогенетической терапии у пресимптоматических детей, верифицированных при неонатальном скрининге, как с тремя, так и с двумя копиями гена *SMN2* средний возраст достижения первых моторных навыков был ниже по сравнению с пациентами со СМА I типа. Кроме того, среди пресимптоматических пациентов значительно больший процент детей достигал основных этапов двигательного развития в рамках нормативов ВОЗ. Все представленные выше результаты неоспоримо указывают на необходимость раннего выявления заболевания и своевременного лечения пациентов со СМА как с двумя, так и тремя копиями гена *SMN2* [77, 81, 222].

Исходные показатели и среднее общее увеличение показателей по шкале HINE-2, полученные в исследовании Desguerre et al. (2024), были значительно

выше у пресимптоматических пациентов по сравнению с детьми со СМА I типа.

В нашем исследовании у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии оценка по шкале CHOP-INTEND перед стартом терапии препаратом онасемноген абепарвовек составила - Me – 57,00 (Q1-Q3 = 54,00 – 61,00). Все дети из этой подгруппы достигли максимального значения в 64 балла к возрасту 6 месяцев (рисунок 27).

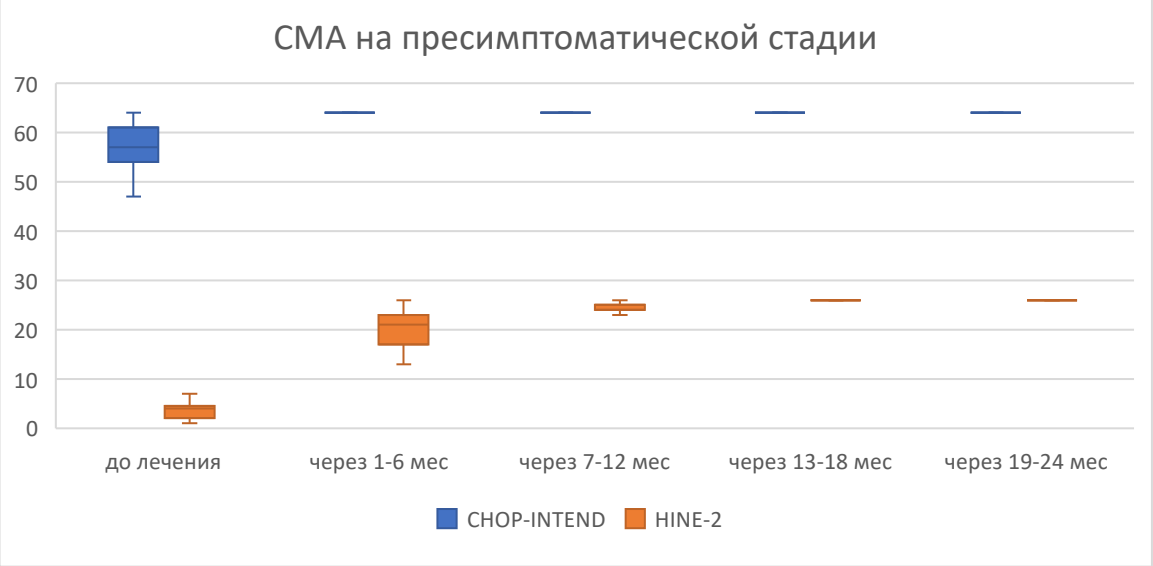


Рисунок 27. Динамика оценок по шкалам HINE-2 и CHOP-INTEND у детей со СМА на пресимптоматической стадии на фоне применения генной терапии

Сходные данные получены в исследовании SPR1NT у пресимптоматических пациентов с двумя копиями гена *SMN2*. У детей, принявших участие в данном исследовании, исходная оценка по шкале CHOP-INTEND составляла 46,1±8,8 баллов и быстро повышалась после инфузии онасемногена абепарвовеком [208]. Увеличение оценки по шкале CHOP-INTEND через 1 месяц после лечения составило на 3,9±8,3 баллов. В возрасте 3 месяцев значение по шкале CHOP-INTEND увеличилось на 11,2±8,8 баллов и в возрасте 6 месяцев – оценка шкале CHOP-INTEND составила - 60 (диапазон от 51 до 64) баллов. Все 14 детей со СМА на пресимптоматической стадии в исследовании SPR1NT с двумя копиями гена *SMN2* достигли показателя CHOP-INTEND, как минимум, 58 баллов к 18 месяцам [208].

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.

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 нейрофиламентов 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 27).

Таблица 27 - 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)

Таблица 27 - 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 (продолжение)

	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 [137, 211, 224]. Так, у пациентов со СМА I типа (n=26) при естественном течении заболевания амплитуда негативного пика М-ответа (M ± SD (min-max)) составила 0,34±0,06 (0,03-1,20) мВ [211]. 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.

Еще в одном исследовании естественного течения болезни у детей со СМА оценивали параметры М-ответа, до достижения 6-месячного возраста и через 6, 9, 12, 18 и 24 месяцев по мере прогрессирования заболевания [137]. Амплитуда и площадь М-ответа при стимуляции локтевого нерва у пациентов быстро снижались и были значительно ниже в группе пациентов с 2 копиями гена *SMN2*. У этих пациентов амплитуда М-ответа никогда не превышала 0,6 мВ.

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, начавших терапию при наличии клинических симптомов заболевания, 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 28).

Таблица 28 - 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 [45, 47, 69, 101].

Пациенты со СМА I типа (n=11) после 10 введений нусинерсена в 45,45% случаев овладевали навыком сидения. При этом амплитуда М-ответа при стимуляции локтевого нерва увеличивалась с 0,53±0,23 мВ до 1,85±1,05 мВ. У остальных 54,55% пациентов, которые не смогли самостоятельно сидеть, тем не менее также наблюдалось увеличение М-ответа с 0,26±0,23 мВ до 1,19±0,66 мВ [45].

В недавнем французском исследовании применения препарата онасемноген абепарвовек у пациентов со СМА I типа было показано, что более высокие показатели амплитуды М-ответа при стимуляции срединного нерва до лечения связаны с достижением самостоятельного сидения через 6 месяцев у большинства пролеченных детей [47]. При этом ни один из пациентов с

амплитудой М-ответа при стимуляции срединного нерва менее 0,5 мВ до лечения не достиг положения сидя без посторонней помощи через 6 месяцев.

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 [47, 69, 224].

Даже у очень тяжелых пациентов со СМА I типа, находящихся на ИВЛ через трахеостому, назначение патогенетического лечения (нусинерсен) приводило к некоторому улучшению, которое определяли при динамическом ЭНМГ исследовании [217].

В нашей когорте пациентов со СМА на пресимптоматической стадии параметры М-ответа и СРВ до старта терапии значимо не отличались от нормативных данных и на фоне лечения препаратом онасемноген абепарвовек было отмечено повышение амплитуды М-ответа и СРВ при увеличении возраста у пациентов (таблицы 29 и 30).

Таблица 29 - 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 пресимпт	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 30 - 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 пресимпт	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

В исследовании NURTURE у пресимптоматических пациентов на лечении препаратом нусинерсен в течение первого года жизни также было отмечено увеличение амплитуды М-ответа, что наблюдалось и в более старшем возрасте. При этом в фоновом обследовании были получены различия между подгруппами пресимптоматических пациентов с двумя и тремя копиями гена *SMN2.* Исходная средняя амплитуда М-ответа локтевого нерва была выше у пациентов с тремя копиями гена *SMN2* – 3,11±1,12 мВ, по сравнению с пациентами с двумя копиями – 2,69±1,52 мВ [79]. При катамнестическом наблюдении у детей с двумя копиями гена *SMN2* (n = 5) к 1849 дню после старта терапии препаратом нусинерсен средняя амплитуда М-ответа составила 4,52±2,20 мВ (среднее изменение от исходного уровня – 2,32±1,93 мВ). У детей с тремя копиями гена *SMN2* (n = 10) на 1373-й день после начала лечения среднее значение амплитуды М-ответа составило 8,17±2,96 мВ (среднее изменение от исходного уровня – 5,06±3,13 мВ) [69].

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.

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 онасемноген абепарвовек и сохраняется на стабильном уровне в течение 2-летнего периода наблюдения (таблица 31).

Таблица 31 - Уровни легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей со СМА до и через 3-6 месяца после проведения генной терапии

Группы	НФ				
		Me		Q1 – Q3	
Группа контроля (n=76)	Легкие цепи	4,00		2,50 – 9,57	
	Тяжелые цепи	8,70		5,80 – 12,00	
Группа СМА		До генной терапии		Через 3-6 мес	
		Me	Q1 - Q3	Me	Q1 – Q3
СМА I типа (n=44)	Легкие цепи	22,97	6,00 – 48,54	6,00	5,92-7,78
	Тяжелые цепи	13,00	6,00 – 51,50	11,00	6,0-18,18
СМА пресимп (n=35)	Легкие цепи	6,00	6,00 – 31,43	6,00	6,0-7,25
	Тяжелые цепи	12,00	6,00 – 16,00	10,00	6,0-12,5

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.

На третьем этапе нашего исследования был проведен сравнительный анализ моторного развития, результатов ЭНМГ исследования и значений уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов 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 ($p < 0{,}001$) *(используемый метод: U–критерий Манна–Уитни)*, которые представлены на рисунках 28 и 29.

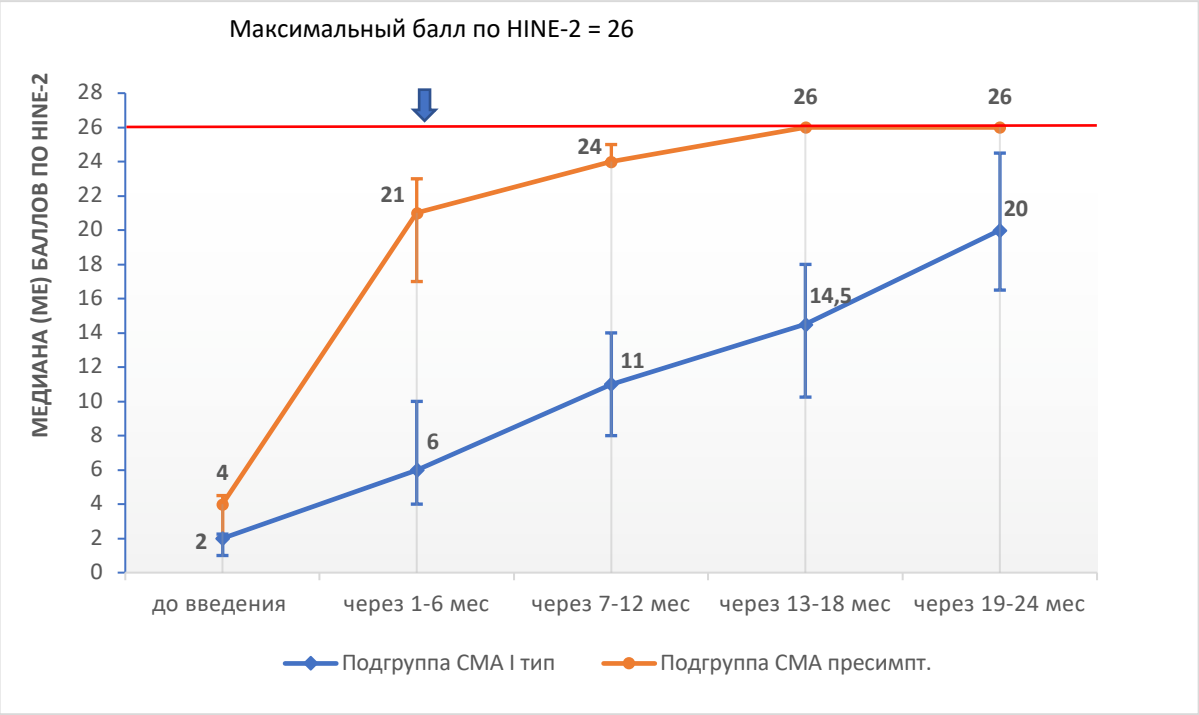


Рисунок 28. Динамика оценок по шкале HINE-2 у детей со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии заболевания на фоне применения генной терапии

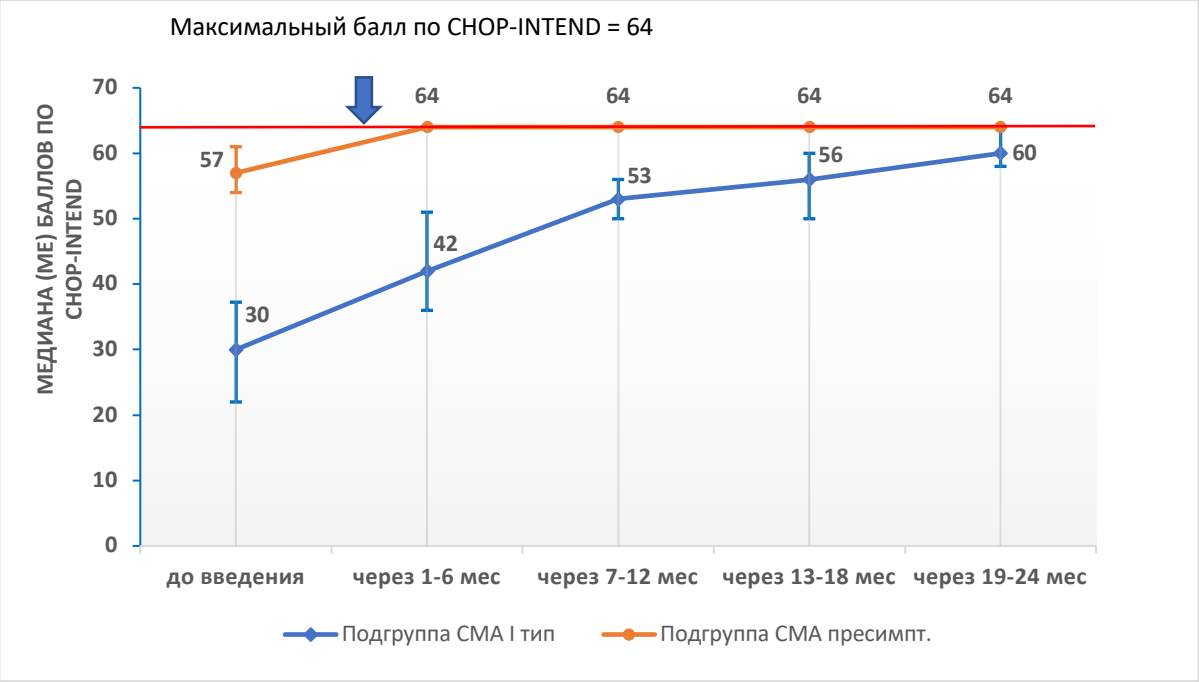


Рисунок 29. Динамика оценок по шкале CHOP-INTEND у детей со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии заболевания на фоне применения генной терапии

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 (подгруппа IIb).

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 [129, 175, 200, 207, 208].

Сравнительный анализ ЭНМГ-показателей (амплитуды и площади М-ответа) между пациентами со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии показал достоверные различия как до, так и после проведения генной терапии (рисунки 30 и 31).

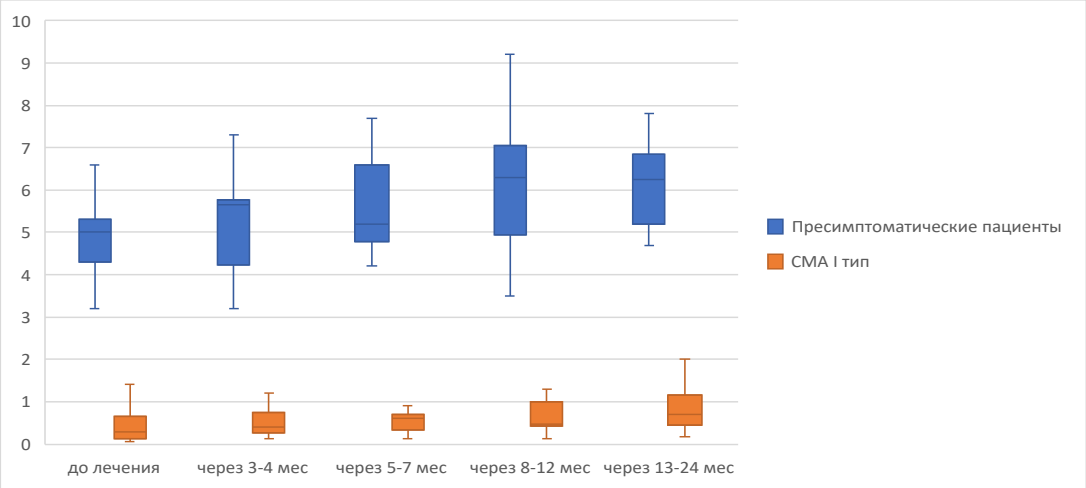


Рисунок 30. Динамика амплитуды (мВ) М-ответа мышцы, отводящей пятый палец кисти у пациентов со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии до и после лечения препаратом онасемноген абепарвовек

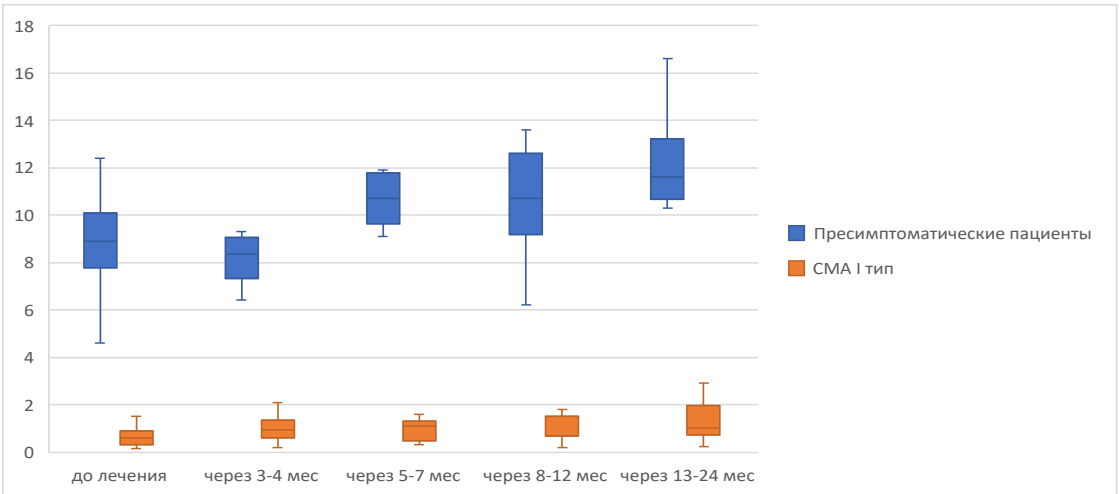


Рисунок 31. Динамика площади (мс*мВ) М-ответа мышцы, отводящей пятый палец кисти у пациентов со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии до и после лечения препаратом онасемноген абепарвовек

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 (подгруппа IIa) 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 (таблица 32).

Таблица 32 - Уровни легких цепей НФ в сыворотке крови у детей со СМА I типа до и через 3-6 мес., 7-12 мес. и 13-24 мес. после проведения генной терапии

Группа I контроля	Me			Q1-Q3			N					
	4,00			2,50-9,57			76					
Подгруппа IIa СМА I тип	До лечения			Через 3-6 мес			Через 7-12 мес			Через 13-24 мес		
	Me	Q1-Q3	n	Me	Q1-Q3	n	Me	Q1-Q3	n	Me	Q1-Q3	n
	22,97	6,00-48,54	44	6,00	5,92-7,78	20	6,15	5,15-7,30	16	6,00	5,70-6,60	11

Уровни тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у пациентов со СМА I типа (подгруппа IIa) 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 (подгруппа IIb) уже через 3-6 мес. после проведения генной терапии не выявлено различий с

группой детей без неврологической патологии в уровнях легких цепей НФ в сыворотке крови. При анализе показателей НФ через 7-12 мес. и 13-24 мес. достоверных различий также не получено (рисунки 32 и 33).

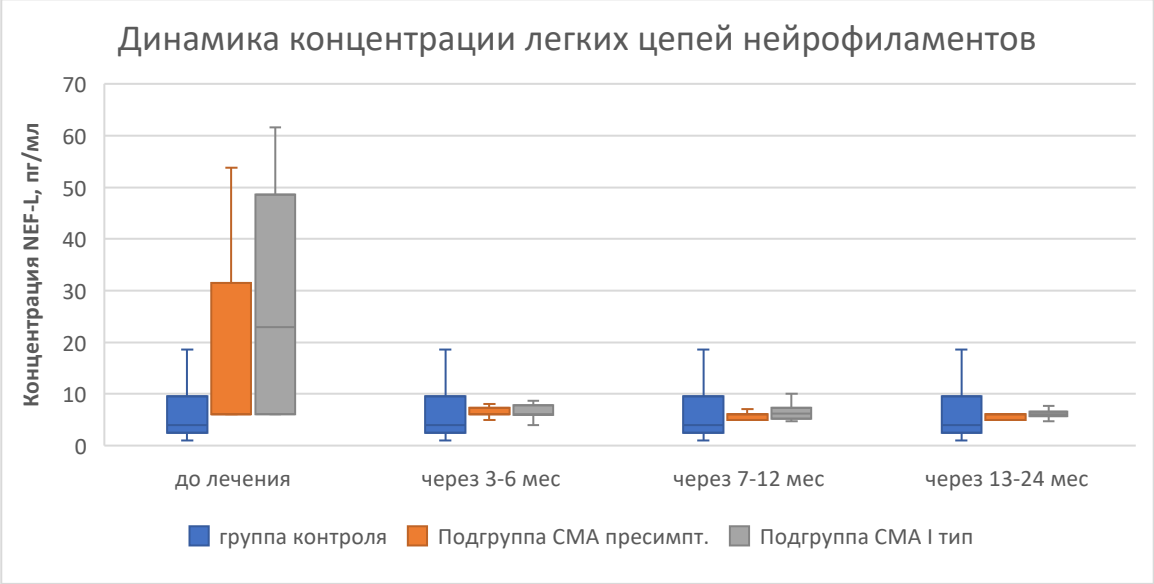


Рисунок 32. Динамика уровней легких цепей нейрофиламентов у детей без неврологической патологии, детей со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии после проведения генной терапии

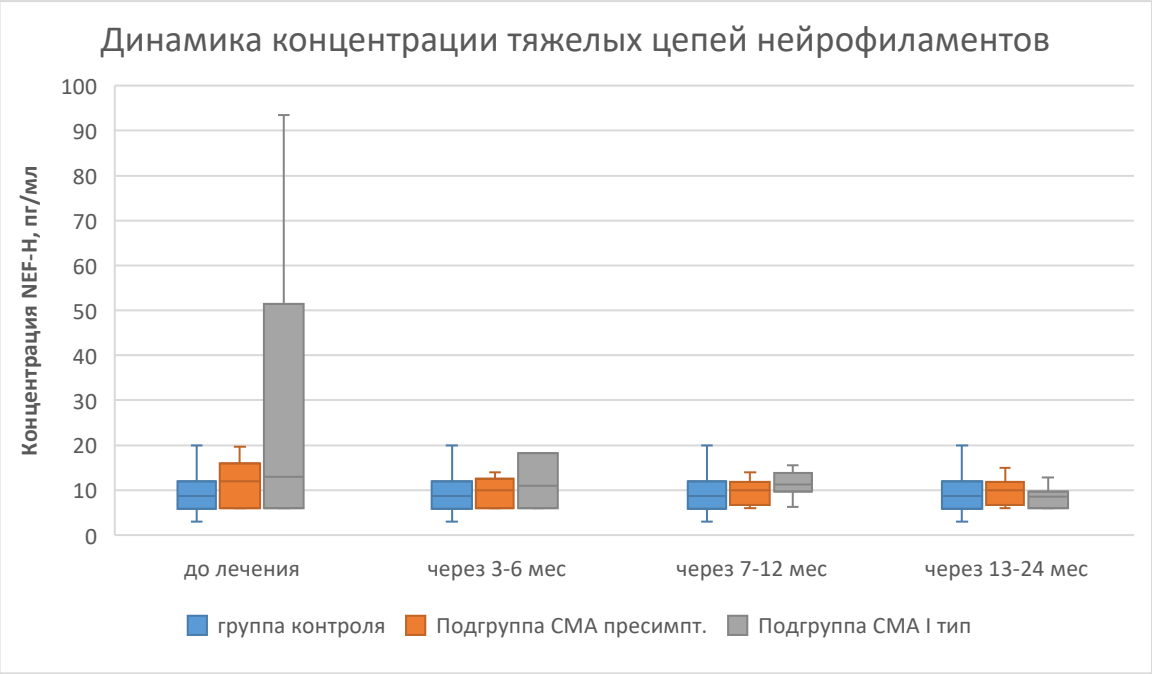


Рисунок 33. Динамика уровней тяжелых цепей нейрофиламентов у детей без неврологической патологии, детей со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии после проведения генной терапии

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. У больных со СМА, вошедших в группу плацебо, несмотря на отсутствие патогенетического лечения также произошло снижение уровней НФ (60,3% за 10 месяцев), что позволило авторам сделать вывод о том, что процессы нейродегенерации наиболее активны в дебюте заболевания, и в том числе имеют место и у детей на пресимптоматической стадии СМА, выявленных в рамках неонатального скрининга [74].

Особый интерес представляют данные Flotats-Bastardas M. и соавт. (2023), которые при анализе применения патогенетического лечения СМА у детей установили, что уровни НФ в сыворотке крови снижались быстрее в когорте пациентов, получающих патогенетическую терапию нусинерсеном по сравнению с детьми, получавшими плацебо. У детей, получавших монотерапию онасемногеном абепарвовеком, авторы наблюдали резкое повышение уровня НФ в крови через 1-2 мес после инфузии, тогда как у пациентов, получивших онасемноген абепарвовек после предварительной терапии нусинерсеном, подъем уровней НФ в сыворотке крови не был отмечен. Данный феномен исследователи объяснили защитным эффектом предшествующей терапии нусинерсеном. Однако спустя некоторое время после введения онасемногена абепарвовека уровни НФ в сыворотке крови также снижались [103].

В нашем исследовании динамическая оценка уровней НФ осуществлялась через 3-6 мес от проведения генной терапии и нами не было зарегистрировано повышения уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови в сравнении с показателями детей без неврологической патологии, а отмечалось лишь их динамическое снижение, что возможно связано с различиями в дизайнах исследований и разных сроках определения уровней НФ после терапии.

Таким образом, 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. Однако данная гипотеза требует дальнейших исследований. 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 34) и оценки по шкале CHOP-INTEND до проведения генной терапии (рисунок 35).

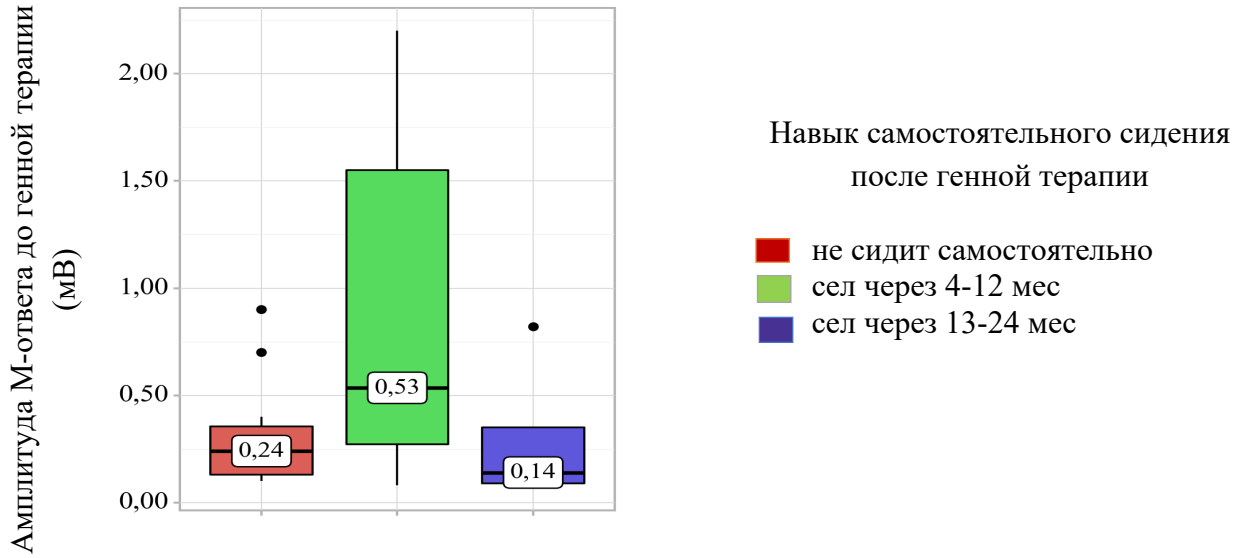


Рисунок 34. Амплитуда М-ответа при стимуляции локтевого нерва до лечения в зависимости от сроков достижения навыка самостоятельного сидения у пациентов со СМА I типа после генной терапии

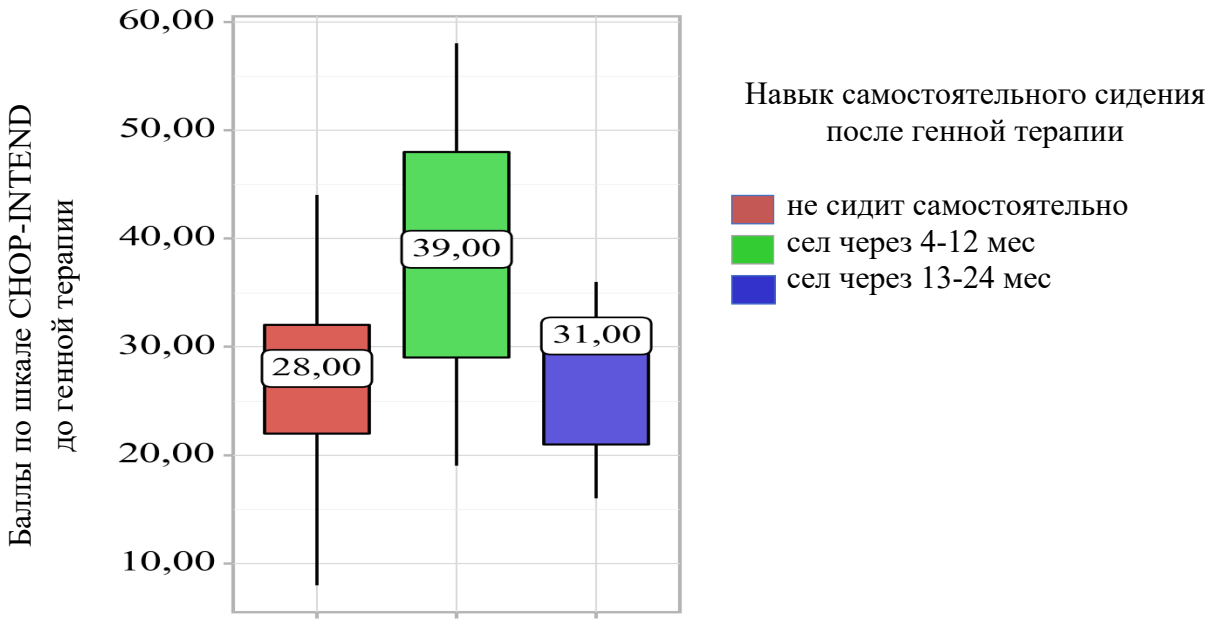


Рисунок 35. Оценка по шкале CHOP-INTEND в зависимости от сроков достижения навыка самостоятельного сидения у пациентов со СМА I типа после генной терапии

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 [137, 161], 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 НФ в сыворотке крови у детей со СМА следует рассматривать как маркер эффективности терапии, поскольку увеличение уровней нейрофиламентов 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 нейрофиламентов 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 СОКРАЩЕНИЙ

СМА	-	спинальная мышечная атрофия
SMN(англ. survival motor neurone)	-	белок выживаемости мотонейронов
РНК	-	рибонуклеиновая кислота
ВОЗ	-	Всемирная Организация Здравоохранения
ГЭР	-	гастроэзофагеальный рефлюкс
ПЦР-РВ	-	полимеразная цепная реакция в реальном времени
MLPA (англ. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification	-	метод мультиплексной амплификации лигированных зондов
ddPCR (англ. Droplet Digital PCR)	-	метод цифровой капельной ПЦР
ПНВ	-	патогенные нуклеотидные варианты
NGS (англ. next generation sequencing)	-	секвенирования нового поколения
НФ	-	нейрофиламенты
pNfH	-	фосфорилированные тяжелые цепи нейрофиламентов
NfL	-	легкие цепи нейрофиламентов
ИФА	-	иммуноферментный анализ
sELISA	-	стандартный ИФА
IQELISA	-	иммуно-ПЦР (иммуноколичественный ИФА)
SIMOA (англ. single molecule array)	-	высокочувствительный ИФА (одномолекулярный иммуноанализ)

ЦНС	-	центральная нервная система
РНС	-	расширенный неонатальный скрининг
ЦСЖ	-	цереброспинальная жидкость
стЭМГ, ЭНМГ	-	стимуляционная электромиография, электронейромиография
СРВ	-	скорость распространения возбуждения
CHOP-INTEND (англ. the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test 104 of Neuromuscular Development)	-	тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорождённых
HINE-2 (англ. Hammersmith Infant Neurological Exam)	-	методика Королевской больницы Хаммерсмит оценки неврологического статуса у детей раннего возраста
HFMSE (англ. The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded)	-	шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит
MFM (англ. Motor function Measure)	-	шкала оценки моторных функций
RULM (Revised Upper Limb Module)	-	пересмотренный модуль оценки моторной функции верхних конечностей
6MWT (англ. Six Minute Walk Test)	-	Тест 6-минутной ходьбы
ГЭБ	-	гематоэнцефалический барьер
ДНК	-	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЛФК	-	лечебная физкультура
ТСР	-	технические средства реабилитации
нИВЛ	-	неинвазивная вентиляция легких

BiPAP-терапия (англ. Bi-Level Positive Airway Pressure)	-	вентиляция с двухфазным положительным давлением, различным при вдохе и выдохе
ЖКТ	-	желудочно-кишечный тракт
РСВ	-	респираторно-синцитиальный вирус
СМЖ	-	спиномозговая жидкость

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айрапетян Э.Н. Спинальная мышечная атрофия. В сб.: Здоровье нации в XXI веке: материалы II Всероссийской научно-практической конференции. Краснодар; 2021: 23–27.
2. Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец В.Д. и др. Клинические рекомендации. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Нервно-мышечные болезни. 2020; 10(4): 53–104. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-4-53-104
3. Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В. и др. Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии (версия № 2). Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2023; 4(2): 64–73. DOI: 10.46563/2686-8997-2023-4-2-64-73
4. Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В. и др. Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2021; 2(1): 7–9. DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-1-7-9
5. Артемьева С.Б., Кузенкова Л.М., Ильина Е.С. и др. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России. Нервно-мышечные болезни. 2020; 10(3): 35–41. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41
6. Артемьева С.Б., Папина Ю.О., Шидловская О.А. и др. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России. Нервно-мышечные болезни. 2022; 12(1): 29–38. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38
7. Артемьева С.Б., Шидловская О.А., Папина Ю.О. и др. Подходы к патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии у детей и новорожденных. Нервно-мышечные болезни. 2024; 14(1): 86–92. DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-1-86-92
8. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография. М.: Медицина; 1986.
9. Бакланов А.Н., Колесов С.В., Шавырин И.А. Хирургическое лечение тяжелых нейромышечных сколиозов у пациентов, страдающих спинальной мышечной атрофией. Хирургия позвоночника. 2011; (3): 31–37.
10. БИОКАД. ANB-004–1/BLUEBELL «Открытое несравнительное клиническое исследование безопасности и эффективности аденоассоциированного вирусного вектора с геном SMN (ANB-004 (АО «БИОКАД», Россия)) при его однократном внутривенном введении в

возрастающих дозах детям со спинальной мышечной атрофией». Available at: https://ct.biocad.ru/nozology/anb-004-1bluebell

11. Владыкина А.В., Назаров В.Д., Краснов В.С. и др. Исследование диагностической значимости тяжелых цепей нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости при боковом амиотрофическом склерозе. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2021; 15(1): 43–50. DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.5
12. Влодавец Д.В., Ганина Н.В., Ильина Е.С. и др. Ретроспективный анализ естественного течения спинальной мышечной атрофии 1-го типа у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(4): 64–73. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-64-73
13. Влодавец Д.В., Щагина О.А., Поляков А.В., Куцев А.В. Исследование SMArt Retro: ретроспективный анализ данных российского регистра пациентов со спинальной мышечной атрофией. Нервно-мышечные болезни. 2024; 14(3): 54–71. DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-3-54-71
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврисди. Регистрационный номер ЛП-006602; 2023. Available at: https://clck.ru/3MAMto
15. Кашина Е.И., Лазуренко С.Б., Павлова Н.Н. Актуальное состояние медико-психолого-педагогической помощи детям со спинальной мышечной атрофией (СМА). Наука и школа. 2024; (1): 116–127. DOI: 10.31862/1819-463X-2024-1-116-127
16. Клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q»; 2023–2025.
17. Команцев В.Н., Моллаева К.Ю., Умаханова З.Р. Клинико-электронейромиографический алгоритм топической диагностики синдрома мышечной гипотонии у детей раннего возраста. Доктор.Ру. 2020; 19(9): 20–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-20-26
18. Куцев С.И., Захарова Е.Ю., Ижевская В.Л. и др. Неонатальный скрининг: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. DOI: 10.33029/9704-7737-3-NEO-2023-1-360
19. Мальцев И.С. Медицинская реабилитация пациентов со спинальной мышечной атрофией: Автореф. дисс. … канд. мед. наук. СПб; 2022.
20. Методика Королевской больницы Хаммерсмит оценки неврологического статуса у детей раннего возраста (HINE) с диагнозом спинальная мышечная атрофия: Шкала оценки функций. Available at: https://ormiz.ru/adm/files/janssen/HINE.pdf
21. ОРФАСКОП. Протокол ANB-004-1/BLUEBELL. Открытое несравнительное клиническое исследование безопасности и

эффективности аденоассоциированного вирусного вектора с геном SMN (ANB-004 (АО БИОКАД, Россия)) при его однократном внутривенном введении в возрастающих дозах детям со спинальной мышечной атрофией. Available at: https://orphascop.ru/research/981/

22. 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
23. Петрухин А.С. Развитие нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. Методика исследования. Синдромы поражения. В кн.: Петрухин А.С. Детская неврология. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 199–221.
24. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А., Павлов Э.В. Электронейромиография: алгоритмы и рекомендации при полинейропатиях. М.: Горячая линия – Телеком; 2019.
25. Пономаренко Г.Н., Кольцов А.А., Мальцев И.С. Общие вопросы спинальной мышечной атрофии (научный обзор). Этиология, клинические особенности, подходы в реабилитации и ортопедическом лечении. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2021; 20(4): 341–355. DOI: 10.17816/rjpbr83799
26. Пономаренко Г.Н., Мальцев И.С., Кольцов А.А., Черкашина И.В. Медицинская реабилитация пациентов со спинальной мышечной атрофией. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2023; 100(2): 5–13. DOI: 10.17116/kurort20231000215
27. Расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE). Available at: https://ormiz.ru/adm/files/janssen/HFMSE.pdf
28. Роденков Е.М., Кожемякина Н.В., Зонис Ю.А. и др. Современные подходы к терапии спинальной мышечной атрофии. Гены и Клетки. 2023; 18(3): 189–204. DOI: 10.23868/gc437467
29. Рушкевич Ю.Н., Мальгина Е.В., Гусина А.А. и др. Спинальная мышечная атрофия: клиника, диагностика, лечение. Медицинские новости. 2022; (3): 21–25.
30. Рябых С.О., Савин Д.М., Филатов Е.Ю. и др. Спинальная мышечная атрофия: особенности клиники и лечения деформаций позвоночника и конечностей протокол межгосударственного консенсуса. Хирургия позвоночника. 2020; 17(2): 79–94. DOI: 10.14531/ss2020.2.79-94
31. Селивёрстов Ю.А., Клюшников С.А., Илляриошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения. Нервные болезни. 2015; (3): 9–17.

32. СМА Семьи. Некоторые факторы, влияющие на формирование личности взрослого пациента со СМА. Available at: https://f-sma.ru/news/osobennosti-vzroslih-pacientov-so-sma/
33. Тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорождённых (CHOP-INTEND): Методическое руководство. Available at: https://ormiz.ru/adm/files/janssen/CHOP%20INTEND.pdf
34. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей. М.; 2013.
35. Фисенко Д.А., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М. и др. Динамика показателей стимуляционной электромиографии у пациентов со спинальной мышечной атрофией раннего возраста на фоне генной терапии. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2024; 5(4): 192–200. DOI: 10.46563/2686-8997-2024-5-4-192-200
36. Фисенко Д.А., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л. и др. 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; 6(1): 26–36. DOI: 10.46563/2686-8997-2025-6-1-26-36
37. Фисенко Д.А., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л. и др. Нейрофиламенты как биомаркер спинальной мышечной атрофии. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2023; 4(3): 130–136. DOI: 10.46563/2686-8997-2023-4-3-130-136
38. Фисенко Д.А., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М. и др. Нормативные показатели стимуляционной электромиографии у детей раннего возраста. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2023; 4(4): 193–199. DOI: 10.46563/2686-8997-2023-4-4-193-199
39. Фисенко Д.А., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М. и др. Эффективность генной терапии препаратом онасемноген абепарвовек у пациентов со спинальной мышечной атрофией раннего возраста. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2025; 6(1): 13–25. DOI: 10.46563/2686-8997-2025-6-1-13-25
40. Acsadi G., Crawford T.O., Müller-Felber W., et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. Muscle Nerve. 2021; 63(5): 668–677. DOI: 10.1002/mus.27187
41. Alirezaei Z., Pourhanifeh M.H., Borran S., et al. Neurofilament light chain as a biomarker, and correlation with magnetic resonance imaging in diagnosis of CNS-related disorders. Mol. Neurobiol. 2020; 57(1): 469–491. DOI: 10.1007/s12035-019-01698-3

42. Alves C.R.R., Petrillo M., Spellman R., et al. Implications of circulating neurofilaments for spinal muscular atrophy treatment early in life: A case series. Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 2021; 23: 524–538. DOI: 10.1016/j.omtm.2021.10.011
43. Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle Nerve. 2015; 51(2): 157–167. DOI: 10.1002/mus.24497
44. Axelson T., Willard A., Jain K. 1117 Survey of physician practice and opinions regarding the use of palivizumab as RSV prophylaxis, including in children with SMA Type 1. Arch. Dis. Child. 2022; 107: A246. DOI: 10.1136/archdischild-2022-rcpch.396
45. Axente M., Mirea A., Sporea C., et al. Clinical and electrophysiological changes in pediatric spinal muscular atrophy after 2 years of nusinersen treatment. Pharmaceutics. 2022; 14(10): 2074. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102074
46. Barnérias C., Quijano S., Mayer M., et al. Multicentric study of medical care and practices in spinal muscular atrophy type 1 over two 10-year periods. Arch. Pediatr. 2014; 21(4): 347–54. DOI: 10.1016/j.arcped.2014.01.017 (in French)
47. Barrois R., Barnerias C., Deladrière E., et al. A new score combining compound muscle action potential (CMAP) amplitudes and motor score is predictive of motor outcome after AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) SMA therapy. Neuromuscul. Disord. 2023; 33(4): 309–314. DOI: 10.1016/j.nmd.2023.02.004
48. Bayoumy S., Verberk I.M.W., Vermunt L., et al. Neurofilament light protein as a biomarker for spinal muscular atrophy: a review and reference ranges. Clin. Chem. Lab. Med. 2024; 62(7): 1252–65. DOI: 10.1515/cclm-2023-1311
49. Beerepoot S., Heijst H., Roos B., et al. Neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein levels in metachromatic leukodystrophy. Brain. 2022; 145(1): 105-118. DOI: 10.1093/brain/awab304
50. Beevor C.E. A case of congenital spinal muscular atrophy (family type), and a case of haemorrhage into the spinal cord at birth, giving similar symptoms. Brain. 1902; 25(1): 85–108.
51. Bérard C., Payan C., Hodgkinson I., Fermanian J. MFM Collaborative Study Group. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. Neuromuscul. Disord. 2005; 15(7): 463–70. DOI: 10.1016/j.nmd.2005.03.004
52. Bernal S., Alías L., Barceló M.J., et al. The c.859G>C variant in the SMN2 gene is associated with both type II and III SMA and originates from a common ancestor. J. Med. Genet. 2010; 47(9): 640–2. DOI: 10.1136/jmg.2010.079004
53. Biogen. Shine. Study design. Available at: https://biogenlinc.co.uk/en/products/spinraza/clinical-trial-data/shine/

54. Blair H.A. Onasemnogene abeparvovec: a review in spinal muscular atrophy. CNS Drugs. 2022; 36(9): 995–1005. DOI: 10.1007/s40263-022-00941-1
55. Blaschek A., Kölbel H., Schwartz O., et al. Newborn screening for SMA – can a wait-and-see 3. strategy be responsibly justified in patients with four SMN2 copies? J. Neuromuscul. Dis. 2022; 9(5): 597–605. DOI: 10.3233/JND-221510
56. Bonora G., Deng X., Fang H., et al. Orientation-dependent Dxz4 contacts shape the 3D structure of the inactive X chromosome. Nat. Commun. 2018; 9(1): 1445. DOI: 10.1038/s41467-018-03694-y
57. Breville G., Sukockiene E., Vargas M.I., Lascano A.M. Emerging biomarkers to predict clinical outcomes in Guillain-Barré syndrome. Expert Rev. Neurother. 2023; 23(12): 1201–1215. DOI: 10.1080/14737175.2023.2273386
58. Burghes A.H.M., Beattie C.E. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? Nat. Rev. Neurosci. 2009; 10(8): 597–609. DOI: 10.1038/nrn2670
59. Butchbach M.E.R. Copy number variations in the survival motor neuron genes: implications for spinal muscular atrophy and other neurodegenerative diseases. Front. Mol. Biosci. 2016; 3: 7. DOI: 10.3389/fmolb.2016.00007
60. Butchbach M.E.R. Genomic variability in the survival motor neuron genes (SMN1 and SMN2): Implications for spinal muscular atrophy phenotype and therapeutics development. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(15): 7896. DOI: 10.3390/ijms22157896
61. Byrne L.M., Schultz J.L., Rodrigues F.B., et al. Neurofilament light protein as a potential blood biomarker for Huntington's disease in children. Mov. Disord. 2022; 37(7): 1526–1531. DOI: 10.1002/mds.29027
62. Cai F., Zhang J. Study of nerve conduction and late responses in normal Chinese infants, children, and adults. J. Child. Neurol. 1997; 12(1): 13–8. DOI: 10.1177/088307389701200102
63. Campagne S., Boigner S., Rüdisser S., et al. Structural basis of a small molecule targeting RNA for a specific splicing correction. Nat. Chem. Biol. 2019; 15(12): 1191–1198. DOI: 10.1038/s41589-019-0384-5
64. Chand D., Mohr F., McMillan H., et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. J. Hepatol. 2021; 74(3): 560–566. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.001
65. Chaytow H., Faller K.M.E., Huang Y.T., Gillingwater T.H. Spinal muscular atrophy: From approved therapies to future therapeutic targets for personalized medicine. Cell Rep. Med. 2021; 2(7): 100346. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100346
66. Chiriboga C.A., Bruno C., Duong T., et al. JEWELFISH Study Group. Risdiplam in patients previously treated with other therapies for spinal muscular atrophy:

an interim analysis from the JEWELFISH Study. Neurol. Ther. 2023; 12(2): 543–557. DOI: 10.1007/s40120-023-00444-1

67. Chiriboga C.A., Bruno C., Duong T., et al. JEWELFISH: Safety and pharmacodynamic data in non-naïve patients with spinal muscular atrophy(SMA)receiving treatment with risdiplam (RG7916). Neurology. 2020; 94(15 Suppl.). DOI: 10.1212/WNL.94.15_supplement.772
68. Clinical Review Report: Nusinersen (Spinraza): (Biogen Canada Inc.): Indication: Treatment of patients with 5q SMA. Appendix 7, Clinical Features, Epidemiology, Natural History, and Management of Spinal Muscular Atrophy. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018. Available at: https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533981/
69. Crawford T.O., Swoboda K.J., De Vivo D.C., et al. NURTURE Study Group. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study. Muscle Nerve. 2023; 68(2): 157–170. DOI: 10.1002/mus.27853
70. Cuisset J.M., Estournet B. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. Rev. Neurol. (Paris). 2012; 168(12): 902–909. DOI: 10.1016/j.neurol.2012.07.020
71. Dalla Costa G., Martinelli V., Sangalli F., et al. Prognostic value of serum neurofilaments in patients with clinically isolated syndromes. Neurology. 2019; 92(7): e733–e741. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006902
72. Darras B., Finkel R., Mercuri E., et al. Association of phosphorylated neurofilament heavy chain (pNF-H) with nusinersen treatment of SMA: analyses from the ENDEAR and CHERISH studies. Neuromuscul. Disord. 2018; 28(Suppl. 2): S31.
73. Darras B.T., Chiriboga C.A., Iannaccone S.T., et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies. Neurology. 2019; 92(21): e2492–e2506. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007527
74. Darras B.T., Crawford T.O., Finkel R.S., et al. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy. Ann. Clin. Transl. Neurol. 2019; 6(5): 932–944. DOI: 10.1002/acn3.779
75. Darras B.T., Markowitz J.A., Monani U.R., De Vivo D.C. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence (Second Edition). Academic Press; 2015: 117–145.
76. Darras B.T., Masson R., Mazurkiewicz-Bełdzińska M., et al. FIREFISH part 2: 24-month efficacy and safety of Risdiplam in infants with type 1 Spinal Muscular Atrophy (SMA) (4126). Neurology. 2021; 96(15 Suppl.): 4126. DOI: 10.1212/WNL.96.15_supplement.4126

77. Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A., et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021; 20(4): 284–293. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6
78. De Sanctis R., Coratti G., Pasternak A., et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. Neuromuscul. Disord. 2016; 26(11): 754-759. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.10.002
79. De Vivo D.C., Bertini E., Swoboda K.J., et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. Neuromuscul. Disord. 2019; 29(11): 842–856. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.007
80. Depoorter A., Neumann R.P., Barro C., et al. Neurofilament light chain: blood biomarker of neonatal neuronal injury. Front. Neurol. 2018; 9: 984. DOI: 10.3389/fneur.2018.00984
81. Desguerre I., Barrois R., Audic F., et al. Real-world multidisciplinary outcomes of onasemnogene abeparvovec monotherapy in patients with spinal muscular atrophy type 1: experience of the French cohort in the first three years of treatment. Orphanet. J. Rare Dis. 2024; 19(1): 344. DOI: 10.1186/s13023-024-03326-3
82. Douglas-Escobar M., Yang C., Bennett J., et al. A pilot study of novel biomarkers in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr. Res. 2010; 68(8): 531–536. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181f85a03
83. Dubowitz V. Hereditary proximal spinal muscular atrophy: single or multiple genes? In: Barbeau A., Brunette J.R., eds. Proceedings of the Second International Congress of Neurogenetics and Neuro-Ophthalmology. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, I.C.S. No. 175; 1969: 789–793.
84. Dubowitz V. Infantile muscular atrophy – a broad spectrum. Clin. Proc. Child. Hosp. Dist. Columbia. 1967; 23(8): 223–39.
85. Dubowitz V. Infantile muscular atrophy. A prospective study with particular reference to a slowly progressive variety. Brain. 1964; 87: 707–18. DOI: 10.1093/brain/87.4.707
86. Dubowitz V. Ramblings in the history of spinal muscular atrophy. Neuromuscul. Disord. 2009; 19(1): 69–73. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.10.004
87. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. Eur. J. Paediatr. Neurol. 1999; 3(2): 49-51. DOI: 10.1053/ejpn.1999.0181

88. Durkin E.T., Schroth M.K., Helin M., Shaaban A.F. Early laparoscopic fundoplication and gastrostomy in infants with spinal muscular atrophy type I. J. Pediatr. Surg. 2008; 43(11): 2031–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.05.035
89. Eggermann K., Gläser D., Abicht A., Wirth B. Spinal muscular atrophy (5qSMA): best practice of diagnostics, newborn screening and therapy. Medizinische Genetik. 2020; 32(3): 263–272. DOI: doi.org/10.1515/medgen-2020-2033
90. Evers K.S., Hügli M., Fouzas S., et al. Serum neurofilament levels in children with febrile seizures and in controls. Front. Neurosci. 2020; 14: 579958. DOI: 10.3389/fnins.2020.579958
91. Fader K.A., Pardo I.D., Kovi R.C., et al. Circulating neurofilament light chain as a promising biomarker of AAV-induced dorsal root ganglia toxicity in nonclinical toxicology species. Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 2022; 25: 264-277. DOI: 10.1016/j.omtm.2022.03.017
92. Farrar M.A., Kiernan M.C. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. Neurotherapeutics. 2015; 12(2): 290–302. DOI: 10.1007/s13311-014-0314-x
93. Farrar M.A., Park S.B., Vucic S., et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. Ann. Neurol. 2017; 81(3): 355–368. DOI: 10.1002/ana.24864
94. Ferreira-Atuesta C., Reyes S., Giovanonni G., Gnanapavan S. The evolution of neurofilament light chain in multiple sclerosis. Front. Neurosci. 2021; 15: 642384. DOI: 10.3389/fnins.2021.642384
95. Figdore D.J., Ashrafzadeh-Kian S., Pazdernik V.K., et al. Determination of pediatric and adult reference intervals for neurofilament light chain (NfL) in blood and a comparison to other recent studies. J. Lab. Precis. Med. 2024; 9: 29. DOI: 10.21037/jlpm-24-3
96. Finkel R., Bertini E., Muntoni F., Mercuri E. 209th ENMC International Workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in spinal muscular atrophy, 7–9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. Neuromuscul. Disord. 2015; 25(7): 593–602. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.04.009
97. Finkel R.S., Chiriboga C.A., Vajsar J., et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet. 2016; 388(10063): 3017–3026. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8
98. Finkel R.S., Chiriboga C.A., Vajsar J., et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study. Lancet Child Adolesc. Health. 2021; 5(7): 491–500. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00100-0

99. Finkel R.S., Farrar M.A., Servais L., et al. RAINBOWFISH: Primary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). Neuromuscul. Disord. 2023; 33(Suppl. 1): S87–S88. DOI: 10.1016/j.nmd.2023.07.094
100. Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P., et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology. 2014; 83(9): 810–817. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000741
101. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T., et al. ENDEAR Study Group. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N. Engl. J. Med. 2017; 377(18): 1723–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752
102. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H., et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute caremedications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul. Disord. 2018; 28(3): 197–207. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004
103. Flotats-Bastardas M., Bitzan L., Grell C., et al. Paradoxical increase of neurofilaments in SMA patients treated with onasemnogene abeparvovec-xioi. Front. Neurol. 2023; 14: 1269406. DOI: 10.3389/fneur.2023.1269406
104. Foust K.D., Nurre E., Montgomery C.L., et al. Intravascular AAV9 preferentially targets neonatal neurons and adult astrocytes. Nat. Biotechnol. 2009; 27(1): 59–65. DOI: 10.1038/nbt.1515
105. Gafson A.R., Barthélemy N.R., Bomont P., et al. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. Brain. 2020; 143(7): 1975–98. DOI: 10.1093/brain/awaa098
106. Gaiani A., Martinelli I., Bello L., et al. Diagnostic and prognostic biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: neurofilament light chain levels in definite subtypes of disease. JAMA Neurol. 2017; 74(5): 525–32. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5398
107. Garcia A., Calleja J., Antolin F.M., Berciano J. Peripheral motor and sensory nerve conduction studies in normal infants and children. Clin. Neurophysiol. 2000; 111(3): 513–20. DOI: 10.1016/s1388-2457(99)00279-5
108. Generium. Лантесенс. Available at: https://generium.ru/products/lantesens/
109. Gilliam T.C., Brzustowicz L.M., Castilla L.H., et al. Genetic homogeneity between acute and chronic forms of spinal muscular atrophy. Nature. 1990; 345(6278): 823–825. DOI: 10.1038/345823a0
110. Glanzman A.M., Mazzone E., Main M., et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscul. Disord. 2010; 20(3): 155–61.
111. Glascock J., Sampson J., Connolly A.M., et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn

screening who have 4 copies of SMN2. J. Neuromuscul. Dis. 2020; 7(2): 97–100. DOI: 10.3233/JND-190468

112. Gowda V., Atherton M., Murugan A., et al. Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy type 1: real-world evidence from 6 infusion centres in the United Kingdom. Lancet Reg. Health Eur. 2023; 37: 100817. DOI: 10.1016/j.lanepe.2023.100817

113. Gray S.J., Foti S.B., Schwartz J.W., et al. Optimizing promoters for recombinant adeno-associated virus-mediated gene expression in the peripheral and central nervous system using self-complementary vectors. Hum. Gene Ther. 2011; 22(9): 1143–1153. DOI: 10.1089/hum.2010.245

114. Gregoretti C., Ottonello G., Chiarini Testa M.B., et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. Pediatrics. 2013; 131(5): e1509-14. DOI: 10.1542/peds.2012-2278

115. 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

116. Harada Y., Sutomo R., Sadewa A.H., et al. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. J. Neurol. 2002; 249(9): 1211–1219. DOI: 10.1007/s00415-002-0811-4

117. Heesen L., Peitz M., Torres-Benito L., et al. Plastin 3 is upregulated in iPSC-derived motoneurons from asymptomatic SMN1-deleted individuals. Cell. Mol. Life Sci. 2016; 73(10): 2089–2104. DOI: 10.1007/s00018-015-2084-y

118. Hensel N., Claus P. The actin cytoskeleton in SMA and ALS: how does it contribute to motoneuron degeneration? Neuroscientist. 2018; 24(1): 54–72. DOI: 10.1177/1073858417705059

119. Hoffmann J. Ueber chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter, auf familiärer Basis. Dtsch. Z. Nervenheilkd. 1893; 3: 427–470.

120. Hosseinibarkooie S., Peters M., Torres-Benito L., et al. The power of human protective modifiers: PLS3 and CORO1C unravel impaired endocytosis in spinal muscular atrophy and rescue SMA phenotype. Am. J. Hum. Genet. 2016; 99(3): 647–665. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.07.014

121. Hoy SM. Correction to: Nusinersen: A review in 5q spinal muscular atrophy. CNS Drugs. 2022; 36(1): 99. doi: 10.1007/s40263-021-00889-8

122. Hviid C.V.B., Madsen A.T., Winther-Larsen A. Biological variation of serum neurofilament light chain. Clin. Chem. Lab. Med. 2021; 60(4): 569–575. DOI: 10.1515/cclm-2020-1276

123. Jacobs Sariyar A., van Pesch V., Nassogne M.C., et al. Usefulness of serum neurofilament light in the assessment of neurologic outcome in the pediatric

population: a systematic literature review. Eur. J. Pediatr. 2023; 182(5): 1941–1948. DOI: 10.1007/s00431-022-04793-1

124. Janzen E., Mendoza-Ferreira N., Hosseinibarkooie S., et al. CHP1 reduction ameliorates spinal muscular atrophy pathology by restoring calcineurin activity and endocytosis. Brain. 2018; 141(8): 2343-2361. DOI: 10.1093/brain/awy167
125. Jedrzejowska M., Milewski M., Zimowski J., et al. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. Acta Biochim. Pol. 2009; 56(1): 103–108.
126. Jin J., Wei J., Feng Y., et al. Plasma neurofilament light chain in Chinese children with later-onset spinal muscular atrophy. Clin. Chem. Lab. Med. 2022; 60(10): e237–e239. DOI: 10.1515/cclm-2022-0637
127. Jones C.C., Cook S.F., Hobby K., Jarecki J. SMA subtype concordance in siblings: findings from the Cure SMA cohort. In: 2016 Annual Spinal Muscular Atrophy Conference. Anaheim, CA; 2016.
128. Kang P.B. Normal values tables. In: McMillan H.J., Kang P.B., eds. Pediatric Electromyography: Concepts and Clinical Applications. Cham: Springer; 2017: 373–378.
129. Kariyawasam D.S., D'Silva A.M., Sampaio H., et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Australia: a non-randomised cohort study. Lancet Child Adolesc. Health. 2023; 7(3): 159–170. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00342-X
130. Khalil M., Pirpamer L., Hofer E., et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. Nat. Commun. 2020; 11(1): 812. DOI: 10.1038/s41467-020-14612-6
131. Khalil M., Teunissen C.E., Lehmann S., et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders – towards clinical application. Nat. Rev. Neurol. 2024; 20(5): 269–287. DOI: 10.1038/s41582-024-00955-x
132. Khalil M., Teunissen C.E., Otto M., et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. Nat. Rev. Neurol. 2018; 14(10): 577–589. DOI: 10.1038/s41582-018-0058-z
133. Kirschner J., Bernert G., Butoianu N., et al. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2024; 51: 73–78. DOI: 10.1016/j.ejpn.2024.06.001
134. Kirschner J., Butoianu N., Goemans N., et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2020; 28: 38-43. DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001

135. Kiselev A., Maretina M., Shtykalova S., et al. Establishment of a pilot newborn screening program for spinal muscular atrophy in Saint Petersburg. Int. J. Neonat. Screen. 2024; 10(1): 9. DOI: 10.3390/ijns10010009
136. Kletzl H., Czech C., Cleary Y., et al. SMN protein levels before and after treatment with risdiplam (RG7916) in patients with Type 1 to 3 compared to healthy subjects. In: 23rd International Annual Congress of the World Muscle Society. Mendoza; 2018.
137. Kolb S.J., Coffey C.S., Yankey J.W., et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. Ann. Neurol. 2017; 82(6): 883–891. DOI: 10.1002/ana.25101
138. Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy. Neurol. Clin. 2015; 33(4): 831–846. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.004
139. Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: a timely review. Arch. Neurol. 2011; 68(8): 979-984. DOI: 10.1001/archneurol.2011.74
140. Körtvelyessy P., Kuhle J., Düzel E., et al. Ratio and index of Neurofilament light chain indicate its origin in Guillain-Barré Syndrome. Ann. Clin. Transl. Neurol. 2020; 7(11): 2213–2220. DOI: 10.1002/acn3.51207
141. Kubo Y., Nishio H., Saito K. A new method for SMN1 and hybrid SMN gene analysis in spinal muscular atrophy using long-range PCR followed by sequencing. J. Hum. Genet. 2015; 60(5): 233–239 DOI: 10.1038/jhg.2015.16
142. Kugelberg E., Welander L. Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. AMA Arch. Neurol. Psychiatry. 1956; 75(5): 500–9. DOI: 10.1001/archneurpsyc.1956.02330230050005
143. Lagae L., Proesmans M., Van den Hauwe M., et al. Respiratory morbidity in patients with spinal muscular atrophy-a changing world in the light of disease-modifying therapies. Front. Pediatr. 2024; 12: 1366943. DOI: 10.3389/fped.2024.1366943
144. Lage Araújo R., de Melo B.C.F., Sousa Ribeiro A.M., et al. Rehabilitation approach to spinal muscular atrophy. Pediatr. Oncall J. 2023; 20(2): 37–43. DOI: 10.7199/ped.oncall.2023.21
145. Lapp H.S., Freigang M., Hagenacker T., et al. Biomarkers in 5q-associated spinal muscular atrophy – a narrative review. J. Neurol. 2023; 270(9): 4157–4178. DOI: 10.1007/s00415-023-11787-y
146. Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S., et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell. 1995; 80(1): 155–165. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
147. Lin A.V. Direct ELISA. Methods Mol. Biol. 2015; 1318: 61–7. DOI: 10.1007/978-1-4939-2742-5_6

148. López-Cortés A., Echeverría-Garcés G., Ramos-Medina M.J. Molecular pathogenesis and new therapeutic dimensions for spinal muscular atrophy. Biology (Basel). 2022; 11(6): 894. DOI: 10.3390/biology11060894
149. Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J., et al. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999; 96(11): 6307–6311. DOI: 10.1073/pnas.96.11.6307
150. Lowes L., Alfano L., Iammarino M., et al. SMA THERAPIES I: P.179AVXS-101 trial experience: CHOP-INTEND effectively quantifies early, rapid, and sustained improvements that precede subsequent milestone achievement but is not sensitive to continued advances in motor function in infants with SMA type 1. Neuromuscul. Disord. 2018; 28(S2): S82.
151. Lu Q.L., Rabinowitz A., Chen Y.C., et al. Systemic delivery of antisense oligoribonucleotide restores dystrophin expression in body-wide skeletal muscles. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005; 102(1): 198–203. DOI: 10.1073/pnas.0406700102
152. Masson R., Mazurkiewicz-Bełdzińska M., Rose K., et al. FIREFISH Study Group. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. Lancet Neurol. 2022; 21(12): 1110–1119. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00339-8
153. Matsushige T., Inoue H., Fukunaga S., et al. Serum neurofilament concentrations in children with prolonged febrile seizures. J. Neurol. Sci. 2012; 321(1-2): 39–42. DOI: 10.1016/j.jns.2012.07.043
154. Mazurkiewicz-Beldzinska M., Baranello G., Boespflug-Tanguy O., et al. FIREFISH Parts 1 and 2: 48-month efficacy and safety of risdiplam in Type 1 spinal muscular atrophy (SMA); 2023. Available at: https://clck.ru/3MAQde
155. Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R., et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. N. Engl. J. Med. 2017; 377(18): 1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198
156. Mendell J.R., Al-Zaidy S.A., Lehman K.J., et al. Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. JAMA Neurol. 2021; 78(7): 834–841. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1272
157. Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A., et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. N. Engl. J. Med. 2018; 378(7): 625–635. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504
158. Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F., et al. SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul. Disord. 2018; 28(2): 103–115. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005

159. Mercuri E., Muntoni F., Baranello G., et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021; 20(10): 832–841. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9
160. Mercuri E., Pera M.C., Scoto M., et al. Spinal muscular atrophy – insights and challenges in the treatment era. Nat. Rev. Neurol. 2020; 16(12): 706–715. DOI: 10.1038/s41582-020-00413-4
161. Mercuri E., Sumner C.J., Muntoni F., et al. Spinal muscular atrophy. Nat. Rev. Dis. Primers. 2022; 8(1): 52. DOI: 10.1038/s41572-022-00380-8
162. Meyer K., Ferraiuolo L., Schmelzer L., et al. Improving single injection CSF delivery of AAV9-mediated gene therapy for SMA: a dose-response study in mice and nonhuman primates. Mol. Ther. 2015; 23(3): 477–487. DOI: 10.1038/mt.2014.210
163. Montes J., McDermott M.P., Martens W.B., et al. Muscle Study Group and the Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. Neurology. 2010; 74(10): 833–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d3e308
164. Moore G.E., Lindenmayer A.W., McConchie G.A., et al. Describing nutrition in spinal muscular atrophy: A systematic review. Neuromuscul. Disord. 2016; 26(7): 395–404. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.05.005
165. Nishio H., Niba E.T.E., Saito T., et al. Spinal muscular atrophy: the past, present, and future of diagnosis and treatment. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24(15): 11939. DOI: 10.3390/ijms241511939
166. Nitz E., Smitka M., Schallner J., et al. Serum neurofilament light chain in pediatric spinal muscular atrophy patients and healthy children. Ann. Clin. Transl. Neurol. 2021; 8(10): 2013–2024. DOI: 10.1002/acn3.51449
167. Novartis. Community update: Status of study of branaplam/LMI070 in SMA; 2021. Available at: https://f-sma.ru/wp-content/uploads/2021/07/21072021_Branaplam-in-SMA_Community-Update-July-2021-FINAL-PDF.pdf
168. Novartis. New Zolgensma data demonstrate age-appropriate development when used early, real-world benefit in older children and durability 5+ years post-treatment; 2021. Available at: https://novartis.com/news/media-releases/new-zolgensma-data-demonstrate-age-appropriate-development-when-used-early-real-world-benefit-older-children-and-durability-5-years-post-treatment
169. Novartis. Novartis presents new data on safety and efficacy of Zolgensma, including maintained and improved motor milestones in older and heavier children with SMA; 2024. Available at: https://clck.ru/3MAR5K

170. Ogino S., Leonard D.G., Rennert H., et al. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. Am. J. Med. Genet. 2002; 110(4): 301–307. DOI: 10.1002/ajmg.10425
171. Okamoto K., Saito K., Sato T., et al. A case of spinal muscular atrophy type 0 in Japan. No To Hattatsu. 2012; 44(5): 387–391. (in Japanese)
172. Olsson B., Alberg L., Cullen N.C., et al. NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen. J. Neurol. 2019; 266(9): 2129–2136. DOI: 10.1007/s00415-019-09389-8
173. Oskoui M., Day J.W., Deconinck N., et al. SUNFISH Study Group. SUNFISH Parts 1 and 2: 4-year efficacy and safety of risdiplam in Types 2 and 3 spinal muscular atrophy (SMA). In: Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical and Scientific Conference. Dallas; 2023.
174. Paik J. Risdiplam: A review in spinal muscular atrophy. CNS Drugs. 2022; 36(4): 401–410. DOI: 10.1007/s40263-022-00910-8
175. Pane M., Berti B., Capasso A., et al. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: predictors of efficacy and safety in naive patients with spinal muscular atrophy and following switch from other therapies. EClinicalMedicine. 2023; 59: 101997. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101997
176. Parano E., Uncini A., De Vivo D.C., Lovelace R.E. Electrophysiologic correlates of peripheral nervous system maturation in infancy and childhood. J. Child Neurol. 1993; 8(4): 336–8. DOI: 10.1177/088307389300800408
177. 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
178. Poesen K., Van Damme P. Diagnostic and prognostic performance of neurofilaments in ALS. Front. Neurol. 2019; 9: 1167. DOI: 10.3389/fneur.2018.01167
179. Poirier A., Weetall M., Heinig K., et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. Pharmacol. Res. Perspect. 2018; 6(6): e00447. DOI: 10.1002/prp2.447
180. Preston D.C., Shapiro B.E. Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic-Ultrasound Correlations. Philadelphia: Elsevier; 2021.
181. Prior T.W., Leach M.E., Finanger E. Spinal muscular atrophy. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et al., eds. GeneReviews. Seattle: University of Washington; 1993–2019.
182. Prior T.W., Snyder P.J., Rink B.D., et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. Am. J. Med. Genet. A. 2010; 152A(7): 1608–1616. DOI: 10.1002/ajmg.a.33474

183. Prior T.W., Swoboda K.J., Scott H.D., et al. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. Am. J. Med. Genet. A. 2004; 130A(3): 307–310. DOI: 10.1002/ajmg.a.30251
184. RayBiotech. ELISA vs. Immuno-PCR vs. SIMOA: Comparison of Protein Detection Tools. Available at: https://raybiotech.com/elisa-immunopcr-simoa
185. Reilly A., Chehade L., Kothary R. Curing SMA: are we there yet? Gene Ther. 2023; 30(1-2): 8–17. DOI: 10.1038/s41434-022-00349-y
186. Reinert M.C., Benkert P., Wuerfel J., et al. Serum neurofilament light chain is a useful biomarker in pediatric multiple sclerosis. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2020; 7(4): e749. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000749
187. Revendova K.Z., Zeman D., Bunganic R., et al. Serum neurofilament levels in patients with multiple sclerosis: A comparison of SIMOA and high sensitivity ELISA assays and contributing factors to ELISA levels. Mult. Scler. Relat. Disord. 2022; 67: 104177. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104177
188. Riessland M., Kaczmarek A., Schneider S., et al. Neurocalcin delta suppression protects against spinal muscular atrophy in humans and across species by restoring impaired endocytosis. Am. J. Hum. Genet. 2017; 100(2): 297–315. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.01.005
189. Rigo F., Hua Y., Krainer A.R., Bennett C.F. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. J. Cell Biol. 2012; 199(1): 21–25. DOI: 10.1083/jcb.201207087
190. Rochette C.F., Gilbert N., Simard L.R. SMN gene duplication and the emergence of the SMN2 gene occurred in distinct hominids: SMN2 is unique to Homo sapiens. Hum. Genet. 2001; 108(3): 255–266. DOI: 10.1007/s004390100473
191. Rossoll W., Bassell G.J. Spinal muscular atrophy and a model for survival of motor neuron protein function in axonal ribonucleoprotein complexes. Results Probl. Cell Differ. 2009; 48: 289–326. DOI: 10.1007/400_2009_4
192. Roy N., Mahadevan M.S., McLean M., et al. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. Cell. 1995; 80(1): 167–178. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90461-1
193. Ruhno C., McGovern V.L., Avenarius M.R., et al. Complete sequencing of the SMN2 gene in SMA patients detects SMN gene deletion junctions and variants in SMN2 that modify the SMA phenotype. Hum. Genet. 2019; 138(3): 241–256. DOI: 10.1007/s00439-019-01983-0
194. Russman B.S. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. J. Child Neurol. 2007; 22(8): 946–951. DOI: 10.1177/0883073807305673

195. Safety and efficacy of intravenous OAV101 (AVXS-101) in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA) (SMART). Available at: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04851873

196. Sansone V.A., Racca F., Ottonello G., et al. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. Neuromuscul. Disord. 2015; 25(12): 979–989. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.09.009

197. Sansone V.A., Walter M.C., Attarian S., et al. Measuring outcomes in adults with spinal muscular atrophy –challenges and future directions – meeting report. J. Neuromuscul. Dis. 2020; 7(4): 523–534. DOI: 10.3233/JND-200534

198. Sari D.M., Wijaya L.C.G., Sitorus W.D.R., et al. Psychological burden in spinal muscular atrophy patients and their families: a systematic review. Egypt. J. Neurol. Psychiatry Neurosurg. 2022; 58(1): 140. DOI: 10.1186/s41983-022-00572-9

199. Savad S., Ashrafi M.R., Samadaian N., et al. A comprehensive overview of SMN and NAIP copy numbers in Iranian SMA patients. Sci. Rep. 2023; 13(1): 3202. DOI: 10.1038/s41598-023-30449-7

200. Servais L., Day J.W., De Vivo D.C., et al. Real-world outcomes in patients with spinal muscular atrophy treated with onasemnogene abeparvovec monotherapy: findings from the RESTORE registry. J. Neuromuscul. Dis. 2024; 11(2): 425–442. DOI: 10.3233/JND-230122

201. Shahim P., Politis A., van der Merwe A., et al. Time course and diagnostic utility of NfL, tau, GFAP, and UCH-L1 in subacute and chronic TBI. Neurology. 2020; 95(6): e623–e636. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009985

202. Shekhawat D.S., Didel S., Dixit S.G., et al. Carrier screening and diagnosis for spinal muscular atrophy using droplet digital PCR versus MLPA: Analytical validation and early test outcome. Genet. Test. Mol. Biomarkers. 2024; 28(5): 207–212. DOI: 10.1089/gtmb.2023.0073

203. Simic G. Pathogenesis of proximal autosomal recessive spinal muscular atrophy. Acta Neuropathol. 2008; 116(3): 223–234. DOI: 10.1007/s00401-008-0411-1

204. Simonds A.K. Home mechanical ventilation: An overview. Ann. Am. Thorac. Soc. 2016; 13(11): 2035–2044. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201606-454FR

205. Singh R.N., Singh N.N. Mechanism of splicing regulation of spinal muscular atrophy genes. Adv. Neurobiol. 2018; 20: 31–61. DOI: 10.1007/978-3-319-89689-2_2

206. Sivaramakrishnan M., McCarthy K.D., Campagne S., et al. Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers. Nat. Commun. 2017; 8(1): 1476. DOI: 10.1038/s41467-017-01559-4
207. 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 SPR1NT trial. Nat. Med. 2022; 28(7): 1390–1397. DOI: 10.1038/s41591-022-01867-3
208. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F., et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. Nat. Med. 2022; 28(7): 1381–1389. DOI: 10.1038/s41591-022-01866-4
209. Strauss K.A., Swoboda K.J., Farrar M.A., et al. Onasemnogene abeparvovec gene-replacement therapy (GRT) in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update. J. Neurol. Sci. 2019; 405: 268–269. DOI: 10.1016/j.jns.2019.10.1317
210. Sugarman E.A., Nagan N., Zhu H., et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: Clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. Eur. J. Hum. Genet. 2012; 20(1): 27–32. DOI: 10.1038/ejhg.2011.134
211. Swoboda K.J., Prior T.W., Scott C.B., et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. Ann. Neurol. 2005; 57(5): 704-712. DOI: 10.1002/ana.20473
212. Sylvestre M. Paralysie flasque de quatre membres et des muscles du tronc (sauf le diaphragme) chez un nouveau-ne. Bull. Soc. Pediatr. Paris. 1899; 1: 3–10.
213. Talbot K., Tizzano E.F. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. Gene Ther. 2017; 24(9): 529–533. DOI: 10.1038/gt.2017.52
214. Tizzano E., Baiget Bastús M. Molecular bases of spinal muscular atrophy: the survival motoneuron gene. Contrib. Sci. 2001; 2(1): 35–42.
215. Toorell H., Zetterberg H., Blennow K., et al. Increase of neuronal injury markers Tau and neurofilament light proteins in umbilical blood after intrapartum asphyxia. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2018; 31(18): 2468–72. DOI: 10.1080/14767058.2017.1344964
216. TREAT-NMD. A Guide to the 2017 International Standards of Care for SMA. Available at: https://smacare.guide/
217. Ueda Y., Egawa K., Kawamura K., et al. Nusinersen induces detectable changes in compound motor action potential response in spinal muscular atrophy type 1 patients with severe impairment of motor function. Brain Dev. 2024; 46(3): 149–153. DOI: 10.1016/j.braindev.2023.12.001

218. Valori C.F., Ning K., Wyles M., et al. Systemic delivery of scAAV9 expressing SMN prolongs survival in a model of spinal muscular atrophy. Sci. Transl. Med. 2010; 2(35): 35ra42. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000830
219. Vill K., Schwartz O., Blaschek A., et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: 5. clinical results after 2 years. Orphanet. J. Rare Dis. 2021; 16(1): 153. DOI: 10.1186/s13023-021-01783-8
220. Votsi C., Koutsou P., Ververis A., et al. Spinal muscular atrophy type I associated with a novel SMN1 splicing variant that disrupts the expression of the functional transcript. Front Neurol. 2023; 14: 1241195. DOI: 10.3389/fneur.2023.1241195
221. Wang C.H., Finkel R.S., Bertini E.S., et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J. Child Neurol. 2007; 22(8): 1027–49. DOI: 10.1177/0883073807305788
222. Weiß C., Becker L.L., Friese J., et al. SMArtCARE and Swiss-Reg-NMD study group. Efficacy and safety of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy in the D-A-CH-region: a population-based observational study. Lancet Reg. Health Eur. 2024; 47: 101092. DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.101092
223. Weiß C., Ziegler A., Becker L.L., et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. Lancet Child Adolesc. Health. 2022; 6(1): 17-27. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00287-X
224. Weng W.C., Hsu Y.K., Chang F.M., et al. CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. Genet. Med. 2021; 23(2): 415–420. DOI: 10.1038/s41436-020-00987-w
225. Werdnig G. Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber anf neurotischer Grundlage. Arch. Psychiatr. Nervenkrankh. 1891; 22: 437–480.
226. Winter B., Guenther R., Ludolph A.C., et al. Neurofilaments and tau in CSF in an infant with SMA type 1 treated with nusinersen. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 2019; 90(9): 1068–1069. DOI: 10.1136/jnnp-2018-320033
227. Wirth B. Spinal muscular atrophy: in the challenge lies a solution. Trends Neurosci. 2021; 44(4): 306–22. DOI: 10.1016/j.tins.2020.11.009
228. Witzel S., Huss A., Nagel G., et al. Population-based evidence for the use of serum neurofilaments as diagnostic and prognostic biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. Ann. Neurol. 2024; 96(6): 1040–1057. DOI: 10.1002/ana.27054

229. Wong Y.Y.M., Bruijstens A.L., Barro C., et al. Serum neurofilament light chain in pediatric MS and other acquired demyelinating syndromes. Neurology. 2019; 93(10): e968–e974. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008057

230. Wurster C.D., Steinacker P., Günther R., et al. MND-Net. Neurofilament light chain in serum of adolescent and adult SMA patients under treatment with nusinersen. J. Neurol. 2020; 267(1): 36–44. DOI: 10.1007/s00415-019-09547-y

231. Xu Z., Henderson R.D., David M., McCombe P.A. Neurofilaments as biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016; 11(10): e0164625. DOI: 10.1371/journal.pone.0164625

232. Yao M., Jiang L., Yu Y., et al. Optimized MLPA workflow for spinal muscular atrophy diagnosis: identification of a novel variant, NC_000005. 10: g.(70919941_70927324) del in isolated exon 1 of SMN1 gene through long-range PCR. BMC Neurol. 2024; 24(1): 93. DOI: 10.1186/s12883-024-03592-5

233. Yeo C.J.J., Tizzano E.F., Darras B.T. Challenges and opportunities in spinal muscular atrophy therapeutics. Lancet Neurology. 2024; 23(2): 205–218. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00419-2

234. Yuan A., Nixon R.A. Neurofilament proteins as biomarkers to monitor neurological diseases and the efficacy of therapies. Front. Neurosci. 2021; 15: 689938. DOI: 10.3389/fnins.2021.689938

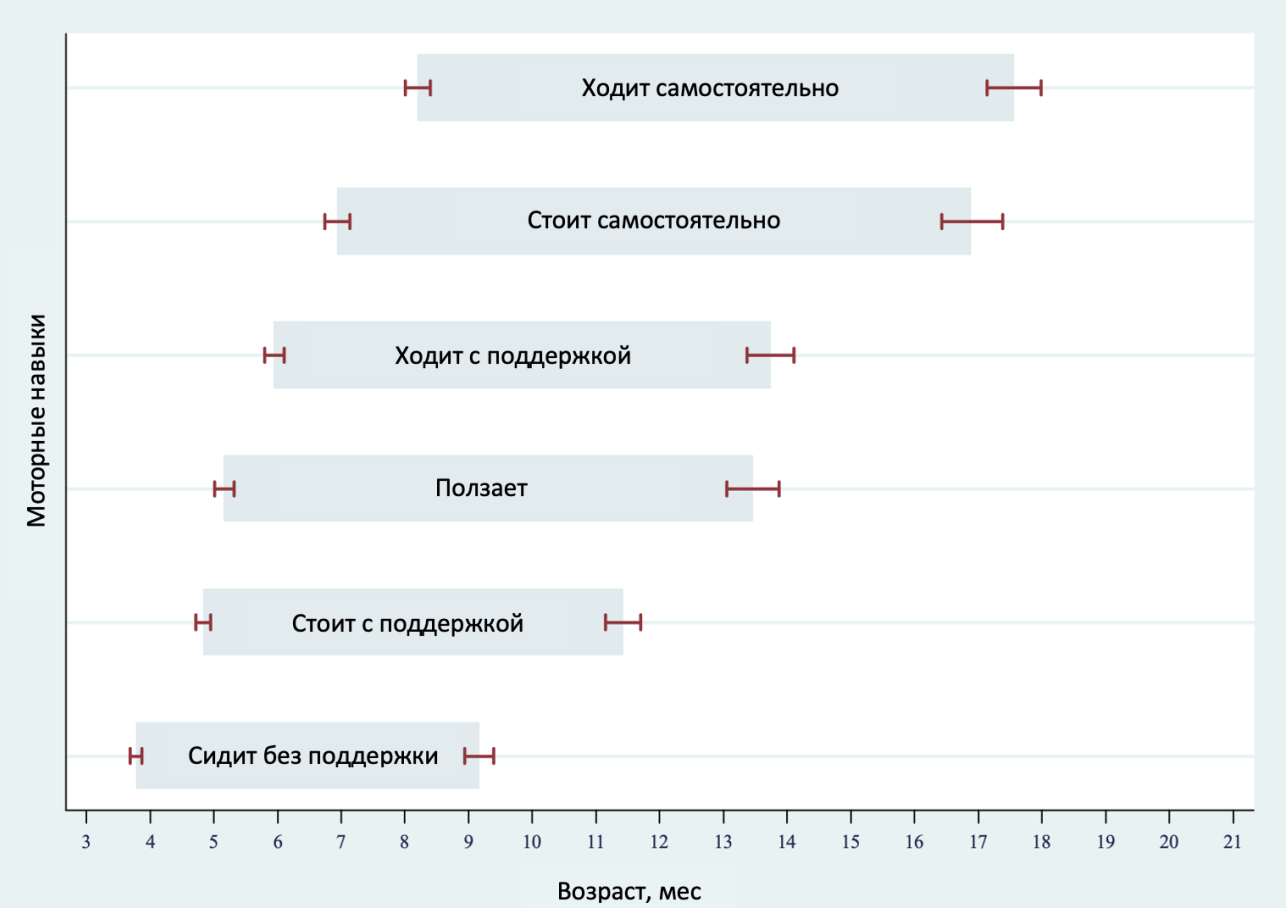
235. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Spiridonova M.G., et al. Spinal muscular atrophy carrier frequency in Russian Federation. In: Proceedings of American Society of Human Genetics (ASHG). Annual Meeting. Vancouver; 2016: 2476W.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1
Рекомендации ВОЗ по нормативным показателям достижения этапов моторного развития детей

Показатель	Возраст (мес)
Сидение без поддержки	3,8 – 9,5
Стояние с поддержкой	5 – 11,5
Ползание	5,2 – 13,5
Хождение с поддержкой	5,8 – 14,3
Самостоятельное стояние без поддержки	6,8 – 17,5
Самостоятельная ходьба	8 - 18

Windows of achievement for six gross motor milestones

World Health Organization



WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatrica Supplement. 2006. Vol. 450. P. 86-95.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

CHOP-INTEND (англ. the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test 104 of Neuromuscular Development) - тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорождённых

Имя: Диагноз:
№ Истории болезни: Гестационный возраст:
Дата поступления: Время оценки: Время от последнего кормления:
Дата рождения: Текущее состояние здоровья: Инфекция верхних дыхательных путей ❑
Желудочный зонд ❑
Вентиляция с двумя уровнями положительного давления в дыхательных путях ❑
Часов/день _____
Часов без вентиляции с двумя уровнями положительного давления в дыхательных путях во время испытания _____

Показатель	**Положение**	**Процедура испытания**	**Количественно оцениваемый ответ**		**Баллы**	
1. Спонтанное движение (верхняя конечность)	Лежа на спине	Наблюдают в течение испытания Можно снять нагрузку с конечности	Антигравитационное движение плеча (отрывает локоть от поверхности)	4	Л	Лучшая сторона:
			Антигравитационное движение локтя (отрывает кисть или предплечье от поверхности)	3	П	

		или использовать стимул, чтобы получить ответ	Движение запястья	2		Состояние:
			Движение пальца	1		
			Отсутствие движения конечностей	0		
2. Спонтанное движение (нижняя конечность)	Лежа на спине	Наблюдают в течение испытания Можно снять нагрузку с конечности или использовать стимул, чтобы получить ответ	Антигравитационное движение бедра (отрывает ступни и колени от поверхности)	4	Л	Лучшая сторона:
			Антигравитационная аддукция/внутреннее вращение бедра (колени отрываются от поверхности)	3	П	
			Выраженное движение колена, ограниченное преодолением силы тяжести	2		Состояние:
			Движения лодыжки	1		
			Отсутствие движения конечностей	0		
3. Захват рукой	Лежа на спине	Сила захвата: помещают палец в ладонь и поднимают до тех пор, пока плечо не	Сохраняет захват при поднятии плечевого сустава с поверхности коврика	4	Л	Лучшая сторона:

		оторвется от поверхности, наблюдают, когда младенец ослабит захват. Для детей более старшего возраста можно использовать игрушку аналогичного диаметра	Сохраняет захват при поднятии локтя с коврика (плечи на поверхности)	3	П	Состояние:
			Сохраняет захват, когда предплечье поднято с коврика (а локоть остается на поверхности)	2		
			Сохраняет захват только при отсутствии тяги	1		
			Отсутствие попытки сохранять захват	0		
4. Приведение головы в срединное положение при помощи визуального стимулирования*	Положение лежа на спине с головой в срединном положении	Визуальная стимуляция при помощи игрушки. При удерживании головы в срединном положении в течение 5 секунд: кладут голову так, чтобы было	Поворот от максимального поворота к срединному положению	4	Л>П	Лучшая сторона:
			Частично поворачивает голову назад к срединному положению	3		
			Поддерживает срединное положение в течение 5 секунд и более	2	П>Л	Состояние:

		возможно максимально доступное вращение и используют визуальное стимулирование для того, чтобы обеспечить расположение головы в срединном положении.	Поддерживает срединное положение менее 5 секунд	1		
			Голова падает в сторону и не отмечается попыток снова держать голову в срединном положении	0		
5. Приводящие мышцы бедра	Лежа на спине, без подгузника	Ноги согнуты в тазобедренном суставе и подтянуты к срединной линии тела. Ноги на ширине бедер, бедра расположены параллельно,	Отрывает колено от поверхности кровати на 5 секунд или отрывает стопу от поверхности	4	Л П	Лучшая сторона: Состояние:
			Отрывает колено от поверхности кровати на 1–5 секунд	2		

		колени на небольшом расстоянии друг от друга	Нет попыток оторвать колено от поверхности	0		
6. Способность переворачиваться: за счет ног*	Лежа на спине (руки по бокам); сторона, функцию мышц которой оценивают, располагается сверху; переворачивать начинают со стороны, функцию мышц которой оценивают	1. Удерживая нижнюю часть бедра младенца, сгибают ногу в тазобедренном суставе и коленном суставе и подтягивают к срединной линии тела, тем самым приводя таз в вертикальное положение, продолжают тянуть и делают паузу в этом положении 2. Если младенец поворачивается на бок, то его тянут под углом 45° диагонально к телу и делают паузу, чтобы позволить младенцу попытаться повернуть тело назад	При применении вытяжения в конце маневра, переворачивается на живот с выпрямлением головы через бок	4	Направо	Лучшая сторона:
			Поворачивается из положения лежа на боку на живот головой вниз, без выпрямления головы через бок, полностью переносит вес с опорной руки, чтобы завершить переворот	3	Налево	Состояние:
			Поднимает таз, туловище и руку с опорной поверхности, поворачивает голову и поворачивается на бок, при этом рука перемещается к передней стороне тела	2		
			Поднимает таз и туловище с опорной поверхности и поворачивает голову в сторону. Рука остается под туловищем	1		

			Таз пассивно оторван от опорной поверхности	0		
7. Способность переворачиваться: за счет рук*	Лежа на спине (руки по бокам); сторона, функцию мышц которой оценивают, располагается сверху; переворачивать начинают со стороны, функцию мышц которой оценивают	1. Держат руку младенца за локоть и тянут к противоположному плечу, когда плечи располагаются вертикально, останавливают движение, при этом рука ребенка остается в вытянутом положении, позволяют ребенку повернуться на живот. 2. Если таз достигает вертикального положения, то продолжают тянуть ребенка	Поворачивается на живот, выпрямляя голову через бок	4	Направо Налево	Лучшая сторона: Состояние:
			Поворачивается на живот, лежа без выпрямления головы через бок; убирает вес с опорной руки, чтобы перевернуться	3		
			Поворачивается на бок, помогая тазу принять вертикальное положение выдвижением ноги вперед и ее приведением	2		
			Поворачивают голову в сторону и поднимает плечо и туловище с поверхности	1		
			Поворачивает голову в сторону; тело остается вялым или плечо пассивно поднимается	0		
8. Сгибание руки в плечевом суставе и локте и горизонтальное отведение	Положение лежа на боку, рука, расположенная сверху,	Побуждают ребенка дотянуться до игрушки, которая находится на расстоянии	Отрывает ладонь от поверхности антигравитационным движением руки	4	Л	Лучшая сторона:

	разогнута в плечевом суставе и согнута в локтевом суставе на 30° и поддерживается на теле (при необходимости удерживают руку, расположенную снизу)	вытянутой руки на уровне плеча (можно использовать стимуляцию) и наблюдают спонтанное движение	Может сгибать руку в плечевом суставе на 45°, без антигравитационного движения рук	3	П	Состояние:
			Сгибает руку в локтевом суставе после того, как отрывает руку от тела	2		
			Может оторвать руку от тела	1		
			Отсутствие попытки	0		
9. Сгибание руки в плечевом суставе и локте	Сидя на коленях или на коврике с поддержкой головы и туловища (с наклоном под углом 20°)	Располагают стимул на средней линии и на уровне плеча на расстоянии вытянутой руки (можно использовать стимуляцию) и наблюдают спонтанное движение	Отводит плечо или сгибает руку в плечевом суставе на 60°	4	Л	Лучшая сторона:
			Отводит плечо или сгибает руку в плечевом суставе на 30°	3		Состояние:
			Любое сгибание руки в плечевом суставе или отведение	2	П	
			Только сгибает руку в локтевом суставе	1		
			Не предпринимает попытки поднять руку	0		
10. Разгибание ноги в коленном суставе	Сидя на коленях или на краю коврика с поддержкой головы и туловища (с	Щекочут подошвенную поверхность стопы или слегка щиплют палец на ноге	Разгибает ногу в коленном суставе на > 45°	4	Л	Лучшая сторона:
			Разгибает ногу в коленном суставе на 15–45°	2		
			Любое видимое разгибание ноги в коленном суставе	1	П	Состояние:

	наклоном под углом 20°), бедро расположено горизонтально к поверхности земли		Отсутствие какого-либо видимого разгибания ноги в коленном суставе	0		
11. Сгибание ноги в тазобедренном суставе и тыльное сгибание стопы	Держат младенца, прижимая к себе, лицом вперед, со свободно свисающими ногами. Поддерживают младенца в районе живота, при этом голова находится между рукой и грудной клеткой взрослого, который его держит	Проводят рукой по ступне или щиплют палец ноги	Сгибание ноги в тазобедренном суставе или в коленном суставе > 30°	4	Л	Лучшая сторона:
			Сгибание ноги в тазобедренном суставе или в коленном суставе любой степени	3	П	Состояние:
			Только тыльное сгибание голеностопного сустава	2		
			Нет активного движения бедра, колена или голеностопного сустава	0		
12. Удержание головы*	В положении сидя с поддержкой за плечи и прямым туловищем	Помещают младенца на круглое сиденье с поднятой головой, придерживая за плечи (спереди сзади) (можно отложить оценку 1	Из положения с опущенной головой поднимает голову и держит ее в вертикальном положении, а также поворачивает голову из стороны в сторону	4		Баллы: Состояние:

		и 4 до конца испытания)	Удерживает голову в вертикальном положении более 15 сек. (при подергивании головы за испытание «удержание головы» ставят 2 балла)	3		
			Удерживает голову по средней линии >5 сек, при этом голова наклонена до 30° вперед или назад	2		
			Активно поднимает или поворачивает голову дважды с момента сгибания в течение 15 сек. (не засчитывают, если движение происходит одновременно с дыханием)	1		
			Отсутствие ответа, голова висит	0		
13. Сгибание руки в локтевом суставе, оценка по пункту 14	Лежа на спине	Ответ на вытягивание: тянут младенца в положение сидя, руки держат под углом 45° до точки, когда голова поднимается и почти отрывается от поверхности	Сгибает руку в локтевом суставе	4	Л	Лучшая сторона:
			Видимое сокращение двуглавой мышцы без сгибания руки в локтевом суставе	2	П	
			Отсутствие видимого сокращения	0		Состояние:

14. Сгибание шеи, оценка по пункту 13	Лежа на спине	Ответ на вытягивание: тянут младенца в положение сидя, руки держат под углом 45° до точки, когда голова поднимается и почти отрывается от поверхности	Поднимает голову с кровати	4		Баллы:
			Видимое сокращение грудино-ключично-сосцевидной мышцы	2		
			Отсутствие мышечного сокращения	0		Состояние:
15. Разгибание головы/шеи (Ландау)	Проба с вентральной поддержкой: младенец лежит на животе, врач приподнимает его одной рукой в области верхней части живота	Проводят рукой вдоль позвоночника от шеи к крестцу. Фронтальная плоскость головы при расположении параллельно поверхности коврика = 0° (горизонтальна)	Если младенец удерживает голову на одном уровне с туловищем или выше	4		Баллы:
			Если голова частично удерживается, но не до горизонтальной плоскости	2		Состояние:
			Не вытягивает голову	0		
16. Изгиб позвоночника (Галант)	Проба с вентральной поддержкой: младенец лежит на животе, врач приподнимает	Проводят рукой сначала с правой стороны, а затем с левой стороны по пояснично-грудой области вдоль	Поворачивает таз по направлению к стимулу вне оси	4	Л	Лучшая сторона:
			Видимое сокращение паравертебральной мышцы	2	П	Состояние:

	его одной рукой в области верхней части живота	позвоночника, или щекочут живот или ступню, или наклоняют младенца, проверяя рефлекс Галанта. У младенцев с весом более 10 кг колени и голова могут касаться поверхности	Ответ отсутствует	0		
Общий балл, лучший балл с каждой стороны по каждому параметру (максимум 64 балла):						

* - Приведено с изменениями из Test of Infant Motor Performance, Campbell, SK;
et al. 2001.

Контрактуры:
Л ❑ П ❑ Сгибание ноги в коленном суставе
Л ❑ П ❑ Сгибание подошвы (присутствует при < 20% разгибании колена)
Л ❑ П ❑ Мышцы, приводящие тазобедренный сустав
Л ❑ П ❑ Контрактура илиотибиального тракта
(Отметьте, если ногу нельзя отвести, и младенец дополнительно поворачивается,
чтобы дотронуться до поверхности в положении лежа на спине)
Л ❑ П ❑ Вытягивание плеча
Л ❑ П ❑ Сгибание руки в локтевом суставе
Л ❑ П ❑ Вращение шеей
Л ❑ П ❑ Латеральное сгибание шеи
❑ Плагиоцефалия ❑ Фиксированный изгиб позвоночника

Поведенческое развитие (Brazelton, TB.Neonatal Behavioral Assessment Scale, 2nd ed., 1984):
Состояние 1 Г лубокий сон
Состояние 2 Поверхностный сон

Состояние 3 Сонное или дремотное состояние
Состояние 4 Бодрый с живым взглядом
Состояние 5 Глаза открыты, выраженная активность
Состояние 6 Плач
Условия проведения теста:
В идеале первый показатель проверяют утром или днем, примерно через 1 час после кормления
Исследование проводят на ровном коврике с мягкой поверхностью
Подгузник / боди (только если ребенку холодно)
Тест проводят с красным шерстяным шариком на кольце для стимулирования содействия.
Пустышку можно использовать только при необходимости, для сохранения состояния 4 или 5
(см. определение).
Если состояние пациента нельзя оценить, укажите «НВП» (невозможно проверить), НЕ СТАВЬТЕ 0 БАЛЛОВ

ПРИЛОЖЕНИЕ 3
Шкала HFMSE - расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит

ФИО……..
Дата рождения……
Дата оценки…….
Время, затраченное на обследование…….
Дата операции на позвоночнике…….
Оценивающий специалист……..

Пожалуйста, обведите наивысший уровень самостоятельных движений в настоящее время
(ОК – ограничено контрактурой)
НЕТ – Переворачивается – Ползает в положении сидя – Ползает на животе/на четвереньках – Ходит с костылями/ходунками – Ходит с ортезом – Ходит самостоятельно

Комментарии …….

ШКАЛА ОЦЕНКИ МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ СМА БОЛЬНИЦЫ ХАММЕРСМИТ (HFMSE)							
Проба	**Инструкция**	**2**	**1**	**0**	**ОК**	**б**	**Комментарии**
1 Способность сидеть на скамье/ стуле Может сидеть на краю скамьи или на скамье/полу	Ты можешь сидеть на скамье/стуле без опоры на руки, пока я считаю до 3? (Без опоры под спину/с опорой	Может сидеть без опоры на руки, пока врач считает до 3 и более	Необходима опора на одну руку для удержания баланса, пока врач считает до 3	Необходима опора на обе руки для удержания баланса. Не способен сидеть			Элемент 1 Преобладающее положение позвоночника Преобладающее

Запишите лучший увиденный вариант							положение нижних конечностей
2. Способность сидеть с выпрямленными ногами Ноги прямые = колени могут быть согнуты, но коленные чашечки должны быть обращены вверх, лодыжки должны быть расположены не дальше, чем в 10 см друг от друга	Ты можешь сидеть на полу/скамье с выпрямленными ногами без опоры на руки, пока я считаю до 3?	Может сидеть на полу/скамье с выпрямленными ногами без опоры на руки, пока врач считает до 3	Может сидеть на полу/скамье с выпрямленными ногами с опорой на одну руку, пока врач считает до 3	Может сидеть с выпрямленными ногами с опорой на обе руки, пока врач считает до 3. Или не способен сидеть с выпрямленными ногами			Обведите преобладающее положение позвоночника и нижних конечностей
3. Способность коснуться головы одной рукой в положении сидя Рука должна коснуться головы выше уровня ушей	Ты можешь коснуться одной рукой головы, не наклоняя голову?	Может дотронуться до головы одной рукой. Голова и туловище остаются в стабильном положении	Может дотронуться до головы рукой только наклонив голову	Не может достать до головы рукой, даже с помощью движения головы и туловища			Пр/Л
4. Способность коснуться головы двумя руками в	Ты можешь коснуться головы обеими руками	Может положить кисти обеих рук на голову через	Может положить кисти рук на голову,				

положении сидя Руки должны коснуться головы выше уровня ушей.	одновременно, не наклоняя голову?	стороны. Голова и туловище остаются в стабильном положении	но только наклонив голову, наклонившись в сторону, перебирая руками или по одной	Не может поднести кисти обеих рук к голове			
5. Способность повернуться со спины на бок	Ты можешь повернуться со спины на бок в обоих направлениях? Постарайся не использовать руки	Может повернуться со спины на бок в обе стороны	Может повернуться со спины только на один бок (Пр/Л)	Не может повернуться ни на один бок			Плечи перпендикулярны поверхности мата. Туловище и бедра на одной линии
6. Способность перевернуться с живота на спину через правый бок	Ты можешь перевернуться с живота на спину в обоих направлениях?	Переворачивается на спину через правый бок без помощи рук	Переворачивается на спину, используя руку, чтобы оттолкнуться/ подтянуть себя	Не может перевернуться на спину			
7. Способность перевернуться с живота на спину через левый бок		Переворачивается на спину через левый бок без помощи рук	Переворачивается на спину, используя руку, чтобы оттолкнуться/ подтянуть себя	Не может перевернуться на спину			
8. Способность перевернуться со спины на живот через правый бок	Ты можешь перевернуться со	Переворачивается на живот через правый бок без помощи рук	Переворачивается на живот, используя руку, чтобы оттолкнуться/	Не может перевернуться на живот			

	спины на живот в обоих направлениях?		подтянуть себя				
9. Способность перевернуться со спины на живот через левый бок		Переворачивается на живот через левый бок без помощи рук	Переворачивается на живот, используя руку, чтобы оттолкнуться/ подтянуть себя	Не может перевернуться на живот			
10. Способность лечь из положения сидя	Ты можешь лечь из положения сидя, контролируя свои движения?	Может лечь, контролируя свои движения — через положение лежа на боку или держась за одежду	Может лечь, но заваливается вперед или перекатывается набок	Не может лечь или падает на спину			
11. Способность встать в упор на предплечья	Ты можешь подняться на локтях и удерживать это положение, пока я считаю до 3?	Может приподняться на локтях с поднятой головой и удерживать данное положение, пока врач считает до 3	Если придать пациенту необходимое положение, удерживает его, пока врач считает до 3	Невыполнимо			
12. Способность поднять голову из положения лежа на животе	Ты можешь поднять голову и удерживать ее, держа руки вдоль тела, пока я считаю до 3?	Может поднять голову из положения лежа на животе, держа руки вдоль туловища, и удерживать ее, пока врач считает до 3	Может поднять голову, вытянув руки вперед, и удерживать ее, пока врач считает до 3	Невыполнимо			
13. Способность встать в упор на	Ты можешь подняться на	Способен принять	Способен удерживать	Невыполнимо			

прямые руки	выпрямленных руках и удерживать позу, пока я считаю до 3?	упор на прямые руки с поднятой головой и удерживать положение, пока врач считает до 3	упор на прямые руки, пока врач считает до 3, если ему придать данное положение				
14. Способность сесть из положения лежа	Ты можешь сесть из положения лежа, не переворачиваясь на живот?	Способен сесть через положение лежа на боку	Переворачивается на живот или лицом к полу	Невыполнимо			
15. Способность встать на четвереньки	Ты можешь встать на четвереньки с поднятой головой и удерживать это положение, пока я считаю до 3?	Способен встать на четвереньки с поднятой головой и удерживать это положение, пока врач считает до 3	Если придать пациенту положение на четвереньках, удерживает его, пока врач считает до 3	Невыполнимо			
16. Способность ползать	Ты можешь проползти вперед?	Способен ползти вперед, делая два и более цикла движений рук и ног	Делает только один цикл движений рук и ног	Невыполнимо			
17. Способность поднять голову, лежа на спине	Ты можешь поднять голову, чтобы посмотреть на пальцы ног, и удерживать ее, оставляя руки	В положении лежа на спине голова должна быть поднята по средней линии туловища. Достает подбородком до	Голова поднимается с помощью бокового сгибания или без сгибания шеи. Удерживает положение, пока	Невыполнимо			

	скрещенными, пока я считаю до 3?	грудной клетки. Удерживает положение, пока врач считает до 3	врач считает до 3				
18. Способность стоять с поддержкой	Ты можешь стоять, используя одну руку для опоры, пока я считаю до 3?	Может стоять, используя одну руку для опоры,пока врач считает до 3	Может стоять с минимальной поддержкой туловища (не на уровне бедер) , пока врач считает до 3	Может стоять, используя одну руку для опоры, пока врач считает до 3, однако требуется дополнительная поддержка на уровне колен/ бедер Или не способен стоять			
19. Способность стоять без поддержки	Ты можешь стоять без поддержки, пока я считаю до 3?	Может стоять самостоятельно, пока врач считает до 3	Может стоять самостоятельно, пока врач считает до 3 м	Может стоять только кратковременно (менее, чем пока врач считает до 3) Или не способен стоять			
20. Способность ходить	Ты можешь ходить без посторонней помощи и без помощи вспомогательных устройств? Покажи, пожалуйста	Способен сделать более 4 шагов без посторонней помощи	Способен сделать от 2 до 4 шагов без посторонней помощи	Невыполнимо			

ОЦЕНКА		Кол-во оценок 2 =	Кол-во оценок 1 =	Кол-во оценок 0 =	Итого = /40		
РАСШИРЕННАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ СМА БОЛЬНИЦЫ ХАММЕРСМИТ (HFMSE) дополнительный модуль							
21. Способность согнуть правую ногу в бедре из положения лежа на спине	Ты можешь прижать правое колено к груди?	Достигнуто полное сгибание бедра	Частичное сгибание правой ноги в бедре и колене (более 10 % диапазона движений в суставе)	Невыполнимо			
22. Способность согнуть левую ногу в бедре из положения лежа на спине	Ты можешь прижать левое колено к груди?	Достигнуто полное сгибание бедра	Частичное сгибание левой ноги в бедре и колене (более 10 % диапазона движений в суставе)	Невыполнимо			
23. Способность перейти из положения стоя на коленях в положение стоя на правом колене	Ты можешь поднять левую ногу так, чтобы левая стопа стояла на полу, без помощи рук и стоять в таком положении, пока я считаю до 10?	Руки использовались при смене положения, не использует руки после принятия позы стоя на одном колене, пока врач считает до 10	Удерживает положение на одном колене с помощью рук, пока врач считает до 10	Невыполнимо			

24. Способность перейти из положения стоя на коленях в положение стоя на левом колене	Ты можешь поднять правую ногу так, чтобы правая стопа стояла на полу, без помощи рук и стоять в таком положении, пока я считаю до 10?	Руки использовались при смене положения, не использует руки после принятия позы стоя на одном колене, пока врач считает до 10	Удерживает положение на одном колене с помощью рук, пока врач считает до 10	Невыполнимо			
25. Способность встать из положения стоя на коленях, начиная с левой ноги	Ты можешь встать из этого положения, начиная с левой ноги, без помощи рук? (может потребоваться демонстрация)	Способен встать без помощи рук	Способен перенести вес с обоих коленей (с помощью или без помощи рук)	Невыполнимо			
26. Способность встать из положения стоя на коленях, начиная с правой ноги	Ты можешь встать из этого положения, начиная с правой ноги, без помощи рук? (может потребоваться Демонстрация)	Способен встать без помощи рук	Способен перенести вес с обоих коленей (с помощью или без помощи рук)	Невыполнимо			

27. Способность сесть из положения стоя	Ты можешь сесть на пол, контролируя свои движения? Постараться не использовать руки	Способен сесть без помощи рук или падений	Садится на пол с помощью рук или падает	Невыполнимо			
28. Способность присесть	Ты можешь присесть? Представь, что ты садишься на очень низкий стул	Приседает без помощи рук (сгибание ног не менее чем на 90°)	Приседает (более, чем на 10 %) с помощью рук	Не может присесть			
29. Способность прыгнуть вперед на 12 дюймов (30 см)	Ты можешь прыгнуть как можно дальше, отталкиваясь обеими ногами, от этой линии в сторону другой линии?	Прыгает не меньше, чем на 12 дюймов (30 см), отталкиваясь двумя ногами одновременно	Прыгает на расстояние 2–11 дюймов (5–28 см), отталкиваясь двумя ногами одновременно	Не способен прыгнуть, отталкиваясь двумя ногами одновременно			
30. Способность подняться по лестнице с перилами	Ты можешь подняться по лестнице? Ты можешь опереться на перила с одной стороны	Поднимается на 4 ступеньки с перилами, поочередно переставляя ноги	Поднимается на 2–4 ступеньки любым способом, держась за перила с одной стороны	Не способен подняться на 2 ступеньки, держась за перила с одной стороны			

31. Способность спуститься по лестнице с перилами	Ты можешь спуститься по лестнице? Ты можешь опереться на перила с одной стороны	Спускается на 4 ступеньки, держась за перила, поочередно переставляя ноги	Спускается на 2–4 ступеньки любым способом, держась за перила с одной стороны	Не способен спуститься на 2 ступеньки, держась за перила с одной стороны			
32. Способность подняться по лестнице без помощи перил	Ты можешь подняться по лестнице? Постарайся не опираться на перила	Поднимается на 4 ступеньки без помощи рук, поочередно переставляя ноги	Поднимается на 2–4 ступеньки любым способом без помощи рук	Не может подняться на 2 ступеньки без помощи рук			
33. Способность спуститься по лестнице без помощи перил	Ты можешь спуститься по лестнице? Постарайся не опираться на перила	Спускается на 4 ступеньки без помощи рук, поочередно переставляя ноги	Спускается на 2–4 ступеньки любым способом без помощи рук	Не может спуститься на 2 ступеньки без помощи рук			
ОЦЕНКА		Кол-во оценок 2 =	Кол-во оценок 1 =	Кол-во оценок 0 =	Итого = /66		

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Развитие двигательных навыков (ключевые этапы двигательной активности по шкале HINE, раздел 2)

Имя пациента: _____

Инициалы пациента:_____

Дата визита: _____

Удержание головы	Не удерживает голову в вертикальном положении (норма <3мес)	Качание головы из стороны в сторону (норма в 4 мес)	Удерживает голову все время в вертикальном положении (норма в 5 мес)			Оценка: Возраст:
Способность сидеть	Не может сидеть	Сидит с поддержкой (норма в 4 мес)	Сидит с опорой (норма в 6 мес)	Сидит уверенно без опоры (норма в 7 мес)	В положении сидя поворачивается (норма в 10 мес)	Оценка: Возраст:
Сознательный захват	Отсутствие захвата	Использует всю ладонь руки	Слабый захват указательным и большим пальцами	Сильный захват		Оценка: Возраст:
Способность брыкаться (в положении лежа)	Нет способности брыкаться	Ноги не поднимаются горизонтально	Ноги поднимаются вверх вертикально (норма в 3 мес)	Может прикасаться к ноге (норма в 4 -5 мес)	Может прикасаться к пальцам ног (норма в 5 -6 мес)	Оценка: Возраст:

Способность переворачиваться	Не может переворачиваться	Поворачивается на бок (норма в 4 мес)	Поворачивается с живота на спину или со спины на живот (норма в 6 мес)	Поворачивается со спины на живот и с живота на спину (норма в 7 мес)		Оценка: Возраст:
Способность ползать	Не может держать голову	Ползает на локтях (норма в 3 мес)	Ползает на вытянутых руках (норма в 4-5 мес)	Ползает на животе (норма в 8 мес)	Ползает на руках и коленях (норма в 10 мес)	Оценка: Возраст:
Способность стоять	Не выдерживает вес своего тела	Может выдержать вес собственного тела (норма в 4-5 мес)	Стоит с поддержкой (норма в 8 мес)	Стоит без посторонней помощи (норма в 12 мес)		Оценка: Возраст:
Способность ходить (не ходит – 0 баллов)	Шатается (норма в 6 мес)	Медленно перемещается (держась за что-либо) (норма в 11 мес)	Ходит (норма в 15 мес)			Оценка: Возраст:

Лицо, проводящее оценку: ФИО_____ Подпись _____
Дата/время/оценка _____ _____
Время оценки: _____