

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-86-92>

Подходы к патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии у детей и новорожденных

С.Б. Артемьева¹, О.А. Шидловская¹, Ю.О. Папина¹, А.В. Монахова¹, И.В. Шулякова¹, Е.Д. Белоусова¹, О.Ю. Германенко², Д.В. Влодавец¹

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

²Благотворительный фонд помощи больным спинальной мышечной атрофией и другими нервно-мышечными заболеваниями «Семьи СМА»; Россия, 115408 Москва, ул. Борисовские пруды, 48, корп. 2

Контакты: Светлана Брониславовна Артемьева artemievashb@gmail.com

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, дебютирующее в различные возрастные периоды. Неврологическая симптоматика носит прогрессирующий характер и приводит к значительному ограничению жизнедеятельности и снижению продолжительности жизни. В настоящее время существует несколько препаратов для патогенетического лечения СМА. В статье отражена эволюция мнения клиницистов по лечению пациентов со СМА по мере накопления научных данных клинических исследований и опыта по ведению пациентов в реальной клинической практике. Наибольшие дебаты ведутся по вопросу лечения пациентов с 4 копиями гена *SMN2*. Проведен анализ базы данных пациентского регистра «Семьи СМА», представлены данные по 2 пациентам с 4 копиями гена *SMN2* с ранним началом болезни.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, ген *SMN1*, ген *SMN2*, 4 копии, патогенетическое лечение

Для цитирования: 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: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-86-92>

Approaches to pathogenetic therapy of spinal muscular atrophy in children and newborns

S.B. Artemyeva¹, O.A. Shidlovskaya¹, Yu.O. Papina¹, A.V. Monakhova¹, I.V. Shulyakova¹, E.D. Belousova¹, O.Yu. Germanenko², D.V. Vlodavets¹

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

²Charitable foundation for helping patients with spinal muscular atrophy and other neuromuscular diseases “SMA Families”; Build. 2, 48 Borisovskie Prudy St., Moscow 115408, Russia

Contacts: Svetlana Bronislavovna Artemyeva artemievashb@gmail.com

Spinal muscular atrophy (SMA) is a hereditary, autosomal recessive disease that debuts at different ages. Neurological symptoms are progressive and lead to significant limitation of life activity and reduced life expectancy. Currently, there are several drugs for the pathogenetical treatment of SMA. This article reflects the evolution of clinicians' views on the treatment of patients with SMA as scientific evidence from clinical trials and experience in managing patients in real-world clinical practice accumulates. The biggest debate is about the treatment of patients with 4 copies of the *SMN2* gene. An analysis of the “SMA Families” patient registry database was carried out; data on two patients with 4 copies of the *SMN2* gene with early onset of the disease were presented.

Keywords: spinal muscular atrophy, gene *SMN1*, gene *SMN2*, 4 copies, pathogenetical treatment

For citation: Artemyeva S.B., Shidlovskaya O.A., Papina Yu.O. et al. Approaches to pathogenetic therapy of spinal muscular atrophy in children and newborns. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2024;14(1):86–92. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-86-92>

Спинальная мышечная атрофия (СМА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием в детском возрасте. Более чем в 95 % случаев заболевание обусловлено гомозиготной делецией экзона 7 гена *SMN1*, который кодирует белок выживания двигательных нейронов (survival motor neuron, SMN) [1–3]. Критическая недостаточность белка SMN приводит к дегенерации двигательных нейронов в спинном мозге [4]. Выживание пациентов со СМА, не имеющих функционального гена *SMN1*, зависит от количества белка SMN, синтезируемого вторым геном, называемым *SMN2*, который почти идентичен *SMN1*. Отличие гена *SMN1* от гена *SMN2* состоит в замене нуклеотида С на нуклеотид Т в позиции с.840С>Т, что приводит к исключению экзона 7 из 90 % транскриптов мРНК с гена *SMN2* и выработке нестабильного белка SMNΔ7, который быстро разлагается. Получается, что с гена *SMN2* за счет альтернативного сплайсинга синтезируется полноразмерная мРНК, которая обеспечивает лишь около 10 % синтеза полноценного белка SMN, который в норме продуцируется с гена *SMN1*. Если дебют СМА у пациентов, имеющих 2 или 3 копии гена *SMN2*, в подавляющем большинстве случаев приходится на первые месяцы жизни [5], то данные о течении болезни у имеющих 4 копии гена *SMN2* изучены меньше. Многие пациенты остаются амбулаторными в долгосрочной перспективе, а начало болезни крайне вариабельно. Необходимо подчеркнуть, что корреляция между тяжестью болезни и числом копий гена *SMN2* не является абсолютной и до 10 % пациентов с 4 копиями гена *SMN2* демонстрируют симптомы на 1-м году жизни [6, 7]. Среди специалистов, занимающихся лечением СМА, ведутся активные дебаты относительно необходимости патогенетической терапии у пациентов с 4 копиями гена *SMN2* сразу же после подтверждения молекулярно-генетического анализа [7–9].

В начале 2018 г. ассоциацией “Cure SMA” была сформирована экспертная группа клиницистов и ученых для разработки алгоритма лечения младенцев, у которых в ходе скрининга новорожденных диагностирована СМА, на основе модифицированного дельфийского метода с повторным анкетированием. Сделанные выводы и рекомендации были опубликованы в мае 2018 г. [8]. Предложенный алгоритм лечения основывался на определении числа копий гена *SMN2* в случае получения положительного результата по программе скрининга новорожденных и учитывал крайне узкое по времени терапевтическое окно у данной категории. Первоначальные решения в отношении алгоритма были основаны на корреляции генотипа СМА с фенотипом, наблюдаемым во множестве исследований. Большинство (до 90 %) случаев СМА относятся к типам 1 и 2, которые определяются у основной части пациентов с наличием 3 и менее копий гена *SMN2*. Рабочая группа единогласно рекомендовала немедленное начало лечения

у пациентов с прогнозируемой манифестацией СМА в возрасте до 6 мес и наличием 2 или 3 копий гена *SMN2*, что подтверждается убедительными положительными результатами лечения младенцев с доклинической стадией болезни в исследовании NURTURE [8].

В 2018 г. рабочая группа не достигла консенсуса и потому не смогла дать какие-либо рекомендации в отношении выбора между немедленным началом лечения или выжидательной тактикой у младенцев с 4 копиями гена *SMN2*. Мнения членов группы по этому вопросу разделились примерно поровну. В результате лечащему врачу было рекомендовано принимать индивидуальное решение по тактике ведения предсимптоматических пациентов с 4 копиями гена *SMN2* [8].

В сентябре 2019 г. междисциплинарная рабочая группа была вновь созвана ассоциацией “Cure SMA” для пересмотра алгоритма лечения новорожденных со СМА, диагностированной в ходе неонатального скрининга, с учетом нового практического опыта и развития терапевтических возможностей [9]. В ходе встречи рабочей группы в 2019 г. было достигнуто согласие в том, что имеется достаточный объем новых клинических данных и практического опыта для рассмотрения рекомендаций для младенцев со СМА с наличием 4 копий гена *SMN2*, диагностированной в ходе скрининга новорожденных. Было проведено повторное анкетирование и организовано совещание для обсуждения этого вопроса. Рабочая группа дополнила свою точку зрения рекомендацией по немедленному началу лечения младенцев со СМА, диагностированной в ходе скрининга новорожденных, с наличием 4 копий гена *SMN2*. Одинадцать членов рабочей группы проголосовали за немедленное начало лечения и один — за выжидательную тактику. Участник первоначальной рабочей группы, сменивший место работы на фармацевтическую компанию, от голосования воздержался во избежание конфликта интересов. Также рабочей группой была повторно рассмотрена и единогласно поддержана опубликованная ранее рекомендация об отсрочке лечения младенцев с 5 копиями гена *SMN2*. Все остальные рекомендации не пересматривались и остались такими же, как в исходной версии [9].

Разработанный ассоциацией “Cure SMA” алгоритм начала лечения предсимптоматических пациентов со СМА в зависимости от числа копий гена *SMN2* представлен на рис. 1.

Рабочей группой “Cure SMA” отмечено, что недавно опубликованные данные клинического исследования NURTURE указывают на решающее влияние раннего начала лечения нусинерсеном, причем начало лечения в возрасте до 6 нед у пациентов с 2 или 3 копиями гена *SMN2* дает значительно лучшие результаты, чем начало лечения у детей старше 6 нед. Применение нусинерсена на предсимптоматической стадии СМА обеспечивает развитие, сравнимое с таковым здоровых

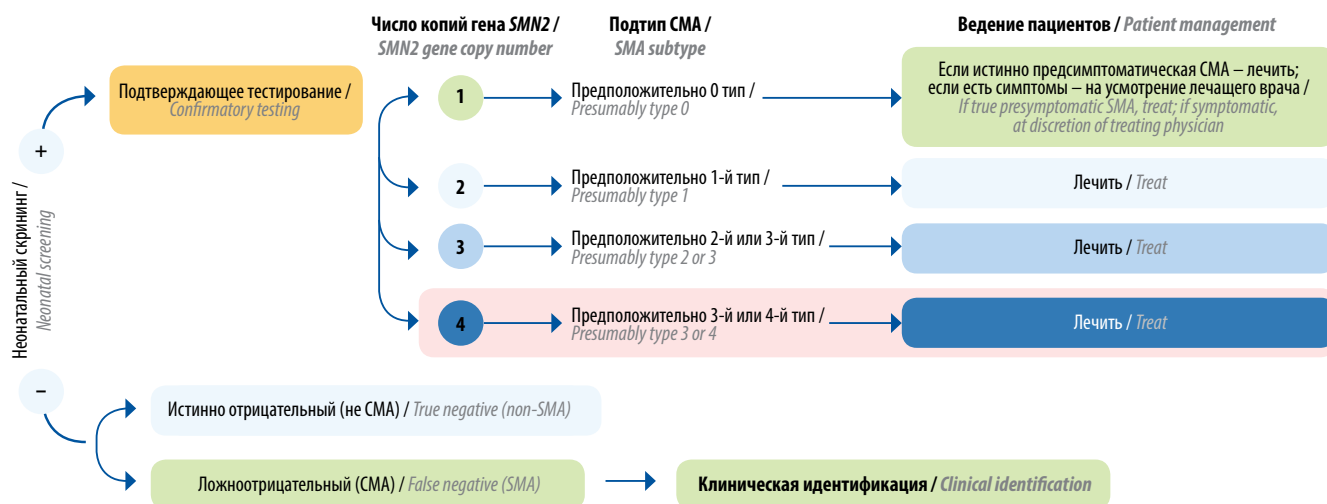


Рис. 1. Алгоритм начала лечения предсимптоматических пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА) в зависимости от числа копий гена SMN2 (ассоциация “Cure SMA”, 2022 г.)

Fig. 1. Algorithm for treatment initiation in presymptomatic patients with spinal muscular atrophy (SMA) depending on SMN2 gene copy number (“Cure SMA” Association, 2022)

детей, в течение 5 лет [10]. У пациентов с 2 копиями гена SMN2, включенных в это исследование, наблюдается резкое изменение траектории течения болезни: 100 % живы, 100 % способны сидеть, 93 % ходят с посторонней помощью, 87 % ходят самостоятельно, и ни один пациент не нуждается в постоянной вентиляции легких. Важно отметить, что имеющие 3 копии гена SMN2 своевременно достигли контрольных точек двигательного развития и в настоящее время не имеют проявлений СМА. Рабочая группа “Cure SMA” считает, что у пациентов с 4 копиями гена SMN2 можно ожидать таких же результатов, как и у пациентов с 3 копиями. У пациентов с 4 копиями гена SMN2 раннее начало лечения на доклинической стадии болезни позволит предотвратить большинство ее проявлений [9].

В соответствии с инструкциями по медицинскому применению пациентам со СМА с 4 копиями гена SMN2 разрешено назначение 1 из 2 препаратов для патогенетической терапии: нусинерсена, который показан всем пациентам со СМА вне зависимости от числа копий гена SMN2 и без ограничения по возрасту и функциональному статусу пациента [11], или ридисплама, который показан для лечения СМА у детей с 16-го дня жизни и взрослых [12]. Препарат онасемноген абепарвоуек не показан для терапии предсимптоматических пациентов, имеющих 4 копии гена SMN2 [7, 13].

При установлении диагноза СМА 5q, генетическом подтверждении мутации в гене SMN1 и информации о количестве копий гена SMN2 необходимо начинать патогенетическую терапию как можно скорее [7].

Если лечение не было начато немедленно, решение о его инициации по-прежнему зависит от наличия таких симптомов СМА, как слабость мышц или снижение амплитуды суммарного потенциала действия мышц

(М-волны). Эти признаки отражают уже возникшее нарушение функции и утрату двигательных нейронов. Рабочая группа “Cure SMA” признает возможность использования анализа нейрофиламентов в качестве биомаркера при СМА после подтверждения его прогностической информативности в будущем, при отсутствии рекомендации к применению в рутинной клинической практике сегодня. Рабочая группа принципиально считает, что при доступности эффективного лечения неприемлема потеря даже небольшого числа мотонейронов, поскольку их утрата является необратимой, но может быть предотвращена в случае более раннего начала этиопатогенетического лечения [9].

На основании исключительно числа копий гена SMN2 невозможно прогнозировать тяжесть течения СМА, поскольку существуют и другие модифицирующие факторы, влияющие на развитие болезни. При выборе выжидательной стратегии и отсутствии лечения у пациентов с 4 копиями гена SMN2 симптомы СМА могут рано манифестировать. Так, у выявленных в Германии при скрининге новорожденных пациентов с 4 копиями гена SMN2 заболевание манифестировало с возраста от 1,5 до 4 лет [4].

Таким образом, на основании пересмотренного консенсуса ассоциации “Cure SMA” и с учетом данных реальной клинической практики и имеющихся результатов клинических исследований эксперты пришли к выводу о необходимости немедленного начала этиопатогенетической терапии младенцев со СМА, диагностированной в ходе скрининга новорожденных, при наличии четырех копий гена SMN2 [9].

На основании данных реестра RESTORE в результате неонатального скрининга выявлены 19 пациентов с 4 и более копиями гена SMN2, которые начали полу-

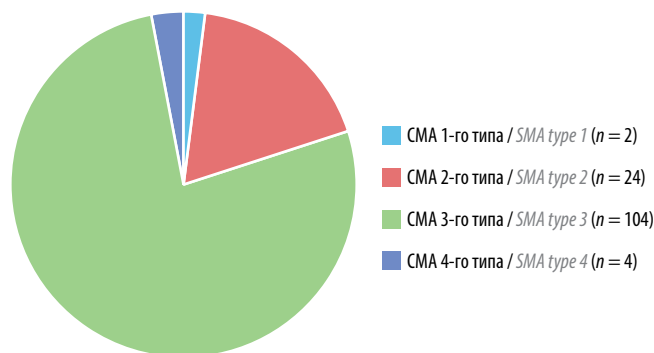


Рис. 2. Диаграмма распределения типов спинальной мышечной атрофии (СМА) у пациентов с 4 копиями гена *SMN2*

Fig. 2. Diagram of the distribution of spinal muscular atrophy (SMA) types in patients with four copies of the *SMN2* gene

чать лечение в первые 3–5 мес жизни. Один из пациентов уже имел симптомы к моменту получения терапии. Все дети достигли улучшения моторики по двигательным шкалам. Часть из них к моменту сбора данных достигли возрастных двигательных норм — освоили навыки сидения, стояния и способность ходить самостоятельно. Исследователи отмечают, что группа пациентов с 4 и более копиями гена *SMN2* в данном регистровом исследовании реальной клинической практики неоднородна, лабораторное определение числа копий гена *SMN2* может быть недостоверным, что подчеркивает важность раннего выявления пациентов со СМА и раннего начала этиопатогенетической терапии для улучшения двигательных результатов [14].

Российский благотворительный фонд «Семьи СМА» ведет базу данных пациентов со СМА по всей стране. Информация, которую предоставляет пациент или его родители, заполняя анкету, подлежит занесению сотрудником фонда в реестр. Доступ к данным, позволяющим идентифицировать больного, ограничен. Процесс обработки персональных данных осуществляется в соответствии с законодательством РФ. Передача информации об особенностях болезни, генетических данных и текущем состоянии возможна лишь с согласия больного. Анкета помогает учитывать число пациентов и их состояние, чтобы лучше организовать медицинскую помощь и совершенствовать систему поддержки, ухода и лечения пациентов со СМА. К 2023 г. в базе данных имеется информация о 1353 пациентах (956 детей и 397 взрослых); среди них можно выделить группу из 134 пациентов с 4 копиями гена *SMN2* (86 детей до 18 лет и 65 взрослых старше 18 лет) (рис. 2).

Несмотря на то, что большинство пациентов со СМА с 4 копиями гена *SMN2* были со СМА 3-го типа (см. рис. 2), первые симптомы заболевания, по данным анкет и медицинских выписок, у 77 (58 %) пациентов появились в возрасте до 2 лет. А если проанализировать данные по максимально достигнутым функциям, становится очевидно, что 32 (24 %) пациента с 4 копиями гена *SMN2* никогда не могли ходить самостоятельно (см. таблицу).

В программе раннего доступа к препарату нусинерсен в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева участвовало 2 детей со СМА 1-го типа с 4 копиями гена *SMN2*.

Достижение этапов двигательного развития в группе пациентов с 4 копиями гена *SMN2*

Achievement of motor development milestones in the group of patients with four copies of the *SMN2* gene

Наивысшая достигнутая моторная функция Highest motor function achieved	Число пациентов Number of patients
Сидение с поддержкой Supported seat	5
Самостоятельное сидение (без поддержки, использования специализированных приспособлений, без заваливаний) Sitting independently (no support, no use of specialized devices, no bending over)	9
Ползание Crawling	4
Стояние с поддержкой Standing with support	2
Ходжение с поддержкой Walking with support	12
Самостоятельное хождение Independent walking	99
Нет данных No data	2

Клинический случай 1

Девочка, с 5 мес родители заметили слабость в мышцах спины и ног, перестала удерживать голову в положении на животе. Генетический анализ числа копий генов *SMN1* и *SMN2*: 0 и 4 копии соответственно.

Неврологический статус до начала терапии нусинерсеном: потеряла способность переворачиваться, самостоятельно не садится и не сидит, не ползает. Удерживает голову в вертикальном положении, не поднимает голову, не опирается на руки в положении на животе. Не стоит, не ходит, на четвереньки не встает, не ползает, опора на ноги отсутствует. Диффузная мышечная гипотония, сухожильная арефлексия, сгибательные контрактуры в коленных и тазобедренных суставах.

Начало терапии нусинерсеном по программе раннего доступа в 1 год 7 мес. На фоне лечения отмечается положительная динамика в двигательном статусе: восстановились навыки переворотов, стала сидеть самостоятельно, увеличился объем движений в верхних и нижних конечностях. У пациентки отмечается значительная положительная динамика по шкалам двигательной оценки: увеличение суммы баллов по шкале *HINE-2* с 5 до 19 баллов, а по шкале *CHOP INTEND* с 38 до 57 баллов (рис. 3). Однако способность ползать на четвереньках и стоять у опоры у ребенка отсутствует.

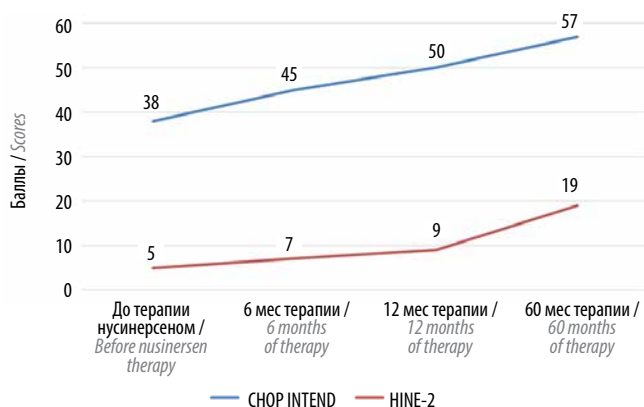


Рис. 3. Динамика развития двигательных функций по шкалам *CHOP INTEND* и *HINE-2* у пациентки 1

Fig. 3. Dynamics of motor function development according to the *CHOP INTEND* and *HINE-2* scales in patient 1

Из-за контрактур крупных суставов имеются значительные сложности при вертикализации пациентки, поэтому продолжают нарастать сгибательные контрактуры в нижних конечностях. Ограниченные возможности приобретения новых навыков связаны с ранним дебютом заболевания, несмотря на наличие 4 копий в гене *SMN2*, и относительно поздним началом патогенетического лечения — в 19 мес.

Клинический случай 2

Мальчик, до 4 мес развитие по возрасту, мог удерживать голову в положении на животе с опорой на руки, переворачивался. Дебют болезни в возрасте около 5 мес,

когда перестал удерживать голову в положении на животе, сам не делал попыток присаживаться, посаженный не сидел, а при осмотре никогда не давал опоры на ноги. Генетический анализ числа копий генов *SMN1* и *SMN2*: 0 и 4 копии соответственно.

В неврологическом статусе к моменту начала терапии: голову удерживает в вертикальном положении, наклоненную голову не поднимает. Голову из положения лежа на животе и на спине не поднимает. Поворачивается со спины на бок. Самостоятельно не садится, сидит неуверенно кратковременно с поддержкой в области поясницы. Не стоит, не ходит, на четвереньки не встает. Опора на ноги отсутствует.

Начало терапии препаратом нусинерсен по программе раннего доступа в 9 мес. Неврологический статус через 1,5 года лечения (в возрасте 2 года 4 мес): голову держит удовлетворительно, научился удерживать тело на вытянутых руках лежа на животе при поддержке головы, начал поднимать голову при тракции за ручки. Поворачивается со спины на живот в обе стороны. Самостоятельно не садится, посаженный сидит уверенно, отмечается S-образный груднопоясничный сколиоз II степени; самостоятельно не стоит, не ходит, на четвереньки не встает, опора на ноги отсутствует. Плоскостопная деформация стоп с 2 сторон. Выраженные контрактуры в коленных суставах. Руки поднимает выше горизонтального уровня, предметы удерживает, перекладывает, мелкая моторика в стадии формирования. Мышечный тонус остается сниженным, однако отмечается его увеличение (улучшение) по сравнению с предыдущим осмотром. Сухожильные рефлексы не вызываются. Отмечается прогрессирование сколиотической деформации и контрактур коленных суставов. За игрушкой тянется без интенции. Периодический тремор кистей в покое.

У пациента с 4 копиями гена *SMN2*, несмотря на начало терапии через 4 мес после появления первых симптомов и полученную выраженную положительную ди-

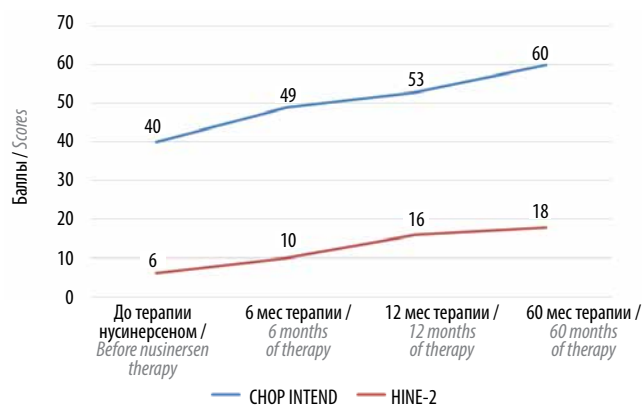


Рис. 4. Динамика развития двигательных функций по шкалам *CHOP INTEND* и *HINE-2* у пациента 2

Fig. 4. Dynamics of motor function development according to *CHOP INTEND* and *HINE-2* scales in patient 2

намику по двигательным шкалам — увеличение суммы баллов по шкале HINE-2 с 6 до 18 баллов, а по шкале CHOP INTEND с 40 до 60 баллов (рис. 4), произошло восстановление некоторых утраченных навыков (возможности хорошо контролировать голову, самостоятельно сидеть и переворачиваться), однако приобретение глобальных навыков стояния и самостоятельной ходьбы ограничено прогрессированием выраженной деформации позвоночника и сгибательными контрактурами в нижних конечностях.

Выживание пациентов со СМА, не имеющих функционального гена *SMN1*, зависит от количества белка SMN, синтезируемого геном *SMN2*. Две или три копии гена *SMN2* в подавляющем большинстве случаев приводят к началу заболевания в первые месяцы жизни, но тактика ведения пациентов со СМА долгое время была выжидательной, если пациенты имели 4 или более копий гена *SMN2*.

На основании исключительно количества копий гена *SMN2* невозможно прогнозировать тяжесть течения СМА, поскольку существуют и другие модифицирующие факторы, влияющие на развитие и скорость прогрессирования заболевания, что позволяет сделать вывод о необходимости как можно более раннего назначения патогенетической терапии для предотвращения развития клинических симптомов и прогрессирования заболевания. Существует зависимость: чем раньше начато лечение и чем больше количество копий

гена *SMN2*, тем более хорошие результаты будут получены на фоне патогенетического лечения.

Рабочая группа “Cure SMA” считает, что у пациентов с 4 копиями гена *SMN2* можно ожидать таких же хороших результатов лечения, как и у пациентов, имеющих 3 копии этого гена.

В настоящее время с введением расширенного неонатального скрининга значительно увеличилась ранняя выявляемость пациентов со СМА. Появилась возможность назначения этиопатогенетической терапии на предсимптомной стадии. У пациентов с 4 копиями гена *SMN2* раннее начало лечения на доклинической стадии болезни позволит предотвратить большинство ее проявлений. По данным клинического исследования NURTURE, применение нусинерсена на предсимптоматической стадии обеспечивает нормальное развитие пациентов со СМА, сравнимое с таковым здоровых детей, в течение как минимум 5 лет. Важно отметить, что развитие болезни у пациентов с 3 копиями гена *SMN2* было в значительной степени предотвращено, о чем свидетельствуют своевременное достижение контрольных точек двигательного развития и отсутствие в настоящее время каких-либо симптомов СМА.

Требуется дальнейший анализ реальной клинической практики по применению препаратов для этиопатогенетического лечения пациентов со СМА в зависимости от количества копий гена *SMN2*, а также поиск и изучение влияния других факторов, модифицирующих течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wirth B., Karakaya M., Kye M.J., Mendoza-Ferreira N. Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: From phenotype to genotype to therapy, and what comes next. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2020;21:231–61. DOI: 10.1146/annurev-genom-102319-103602
- Groen E.J.N., Talbot K., Gillingwater T.H. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: Promises and challenges. *Nat Rev Neurol* 2018;14:214–24. DOI: 10.1038/nrneurol.2018.4
- Singh R.N., Howell M.D., Ottesen E.W., Singh N.N. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta* 2017;1860:299–315. DOI: 10.1016/j.bbaggm.2016.12.008
- Foust K.D., Wang X., McGovern V.L. et al. Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN. *Nat Biotechnol* 2010;28:271–4. DOI: 10.1038/nbt.1610
- Annoussamy M., Seferian A.M., Daron A. et al. Natural history of type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. *Ann Clin Trans Neurol* 2021;8:359–73. DOI: 10.1002/acn3.51281
- Calucho A., Bernal S., Alias L. et al. Correlation between SMA type and *SMN2* copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *J Neuromuscul Dis* 2018;28(3):208–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.01.003
- Клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q». 2023. Clinical recommendations “Proximal spinal muscular atrophy.” 2023. (In Russ.)
- Glascok J., Sampson J., Haidet-Phillips A. et al. Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(2):145–58. DOI: 10.3233/JND-180304
- Glascok 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
- Nusinersen Effect in Infants in the Presymptomatic Stage of SMA: 4.9-Year Interim of the NURTURE Study. Crawford TO, EPNS Congress.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спинраза ЛП-005730 от 10.01.2023 г. Instruction for medical use of the medicinal product Spinraza LP-005730 dated 10.01.2023. (In Russ.)
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврисди ЛП-006602 от 12.01.2023 г. Instruction for medical use of the medicinal product Evrisdi LP-006602 dated 12.01.2023. (In Russ.)
- Общая характеристика лекарственного препарата Золгенсма. Доступно по: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2022-11-28-Zolgensma-SmPC.pdf. General characteristics of the medicinal product Zolgensma. Available at: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2022-11-28-Zolgensma-SmPC.pdf. (In Russ.)
- Cure SMA 2023, Annual SMA Research & Clinical Care Meeting, June 28–30, 2023, Orlando, FL, USA.

Вклад авторов

С.Б. Артемьева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, обзор литературы, написание статьи; О.А. Шидловская, Ю.О. Папина, А.В. Монахова, И.В. Шулякова, О.Ю. Германенко: сбор данных для анализа, анализ полученных данных; Е.Д. Белоусова, Д.В. Влодавец: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

S.B. Artemyeva: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, literature review, writing the article; O.A. Shidlovskaya, Yu.O. Papina, A.V. Monakhova, I.V. Shulyakova, O.Yu. Germanenko: data collection, analysis of the obtained data; E.D. Belousova, D.V. Vlodavets: review of publications on the topic of the article, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>
 О.А. Шидловская / O.A. Shidlovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2017-1651>
 Ю.О. Папина / Yu.O. Papina: <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855>
 А.В. Монахова / A.V. Monakhova: <https://orcid.org/0000-0001-9828-9348>
 И.В. Шулякова / I.V. Shulyakova: <https://orcid.org/0009-0006-6335-9995>
 Е.Д. Белоусова / E.D. Belousova: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>
 О.Ю. Германенко / O.Yu. Germanenko: <https://orcid.org/0000-0001-8977-5766>
 Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

Конфликт интересов. С.Б. Артемьева, О.А. Шидловская, Ю.О. Папина, А.В. Монахова, И.В. Шулякова, Е.Д. Белоусова, О.Ю. Германенко заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Д.В. Влодавец является главным исследователем в клинических исследованиях препарата ридиплам NCT02913482, NCT02908685, NCT03779334 (F. Hoffmann La Roche Ltd), препарата нусинерсен NCT04089566, NCT04729907 (Biogen Idec Research Limited), препарата бранаплам NCT02268552 (Novartis Pharmaceuticals), препарата ANB-004 NCT05747261 (АО «Биокад»).

Conflict of interest. S.B. Artemyeva, O.A. Shidlovskaya, Yu.O. Papina, A.V. Monakhova, I.V. Shulyakova, E.D. Belousova, O.Yu. Germanenko declare no conflict of interest.

D.V. Vlodavets is a Primary Investigator in clinical trials of risdiplam NCT02913482, NCT02908685, NCT03779334 (F. Hoffmann La Roche Ltd), nusinersen NCT04089566, NCT04729907 (Biogen Idec Research Limited), branaplam NCT02268552 (Novartis Pharmaceuticals), substance ANB-004 NCT05747261 (BIOCAD).

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 25.12.2023. **Принята к публикации:** 25.01.2024.

Article submitted: 25.12.2023. **Accepted for publication:** 25.01.2024.