

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Папина Юлия Олеговна

**Эволюция фенотипа пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q
в эру патогенетической терапии**

3.1.24 Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Влодавец Дмитрий Владимирович

Москва - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Определение спинальной мышечной атрофии.....	14
1.2. Эпидемиология и патогенез СМА	14
1.3. Классификация и клиническая картина СМА	16
1.4. Диагностика заболевания	27
1.5. Методы патогенетического лечения и оценка эффективности	29
1.5.1. Препараты, модифицирующие заболевание и их эффективность	30
1.5.2. SMN-независимые и комбинированные подходы	36
1.5.3. Мультидисциплинарное ведение больных СМА	36
1.5.4. Систематизация и анализ данных об эффективности и перспективы развития	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Методология и сроки исследования	44
2.2. Общая характеристика пациентов и критерии разделения пациентов на группы в рамках исследования.....	47
2.3. Дизайн исследования	51
2.4. Клиническое обследование	52
2.5. Инструментальные методы исследования	53
2.6. Критерии недостаточного ответа на патогенетическую терапию	54
2.7. Статистический анализ	55
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СМА	57
3.1. Бессобытийная выживаемость пациентов со СМА	57
3.2. Группа СМА 1: оценка функциональных показателей на фоне применения патогенетической терапии	59
3.2.1. Характеристика пациентов группы СМА 1	59
3.2.2. Динамика моторных навыков в группе СМА 1	61
3.2.3. Динамика по функциональным шкалам в группе СМА 1	64
3.3. Группа СМА 2: оценка функциональных показателей на фоне применения патогенетической терапии	70
3.3.1. Характеристика пациентов группы СМА 2	70
3.3.2. Динамика моторных навыков в группе СМА 2	72
3.3.3. Динамика по функциональным шкалам в группе СМА 2	75

3.4. Группа СМА 3: оценка функциональных показателей на фоне применения патогенетической терапии	79
3.4.1. Характеристика пациентов группы СМА 3	79
3.4.2. Динамика моторных навыков в группе СМА 3.....	81
3.4.3. Динамика по функциональным шкалам в группе СМА 3	83
3.5. Группа пред-СМА: оценка функциональных показателей на фоне применения патогенетической терапии.....	86
3.5.1. Характеристика пациентов группы пред-СМА.....	86
3.5.2. Динамика моторных навыков в группе пред-СМА	87
3.5.3. Динамика по функциональным шкалам в группе пред-СМА	89
3.6. Оценка предикторов повышения функционального класса (моторных возможностей) при применении патогенетической терапии.....	90
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ СОМАТИЧЕСКОГО И НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА....	95
4.1. Оценка адаптивного, социально-эмоционального, когнитивного и коммуникативного развития.....	95
4.2. Оценка физического развития	100
4.2.1. Исследование нутритивного статуса.....	100
4.2.2. Исследование роста.....	104
4.3. Исследование бульбарной функции.....	107
4.4. Исследование дыхательной системы	110
4.4.1. Клиническая оценка дыхательной системы	111
4.4.2. Инструментальная диагностика функции дыхания	115
4.5. Исследование скелетных деформаций	122
4.5.1. Оценка сколиотической деформации скелета	122
4.5.2. Исследование связи изменения угла Кобба с возрастом.....	126
4.5.3. Анализ взаимосвязи ФЖЕЛ и ПОС с выраженностю деформации позвоночника.....	127
4.5.4. Исследование тазобедренных суставов	128
4.5.5. Исследование деформаций нижних и верхних конечностей.....	131
4.5.6. Структура оперативных вмешательств	136
ГЛАВА 5. ОПИСАНИЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С НЕДОСТАТОЧНЫМ ОТВЕТОМ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ	137
5.1. Общая характеристика пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию	137
5.2. Группа СМА 1: описание пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию	141

5.3. Группа СМА 2: описание пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию	144
5.4. Группа СМА 3: описание пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию	147
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	151
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	175
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	178
ВЫВОДЫ.....	180
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	182
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	183
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	185

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) — это тяжелое наследственное аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, сопровождающееся дегенерацией альфа-мотонейронов спинного мозга, проводящее к прогрессирующей мышечной слабости, периферическому параличу и нарушению функций внутренних органов (D'Amico, 2011; Ross & Kwon, 2019; Finkel R.S. et al., 2015; Mercuri E. et al., 2018; Кузенкова Л.М. и соавт., 2022).

В основе патогенеза лежит дефицит белка выживаемости мотонейрона (SMN, Survival Motor Neuron), обусловленный мутацией в гене *SMN1*, расположенном на длинном плече хромосомы 5q13 (Забненкова В.В., 2013; Lefebvre, 1998; Prior, 2007). В Российской Федерации частота носительства мутации составляет 1:36, а предполагаемая частота заболевания — 1:5184 новорождённых (Mikhailchuk K. et al., 2023).

До внедрения в практику патогенетической терапии заболевание имело неуклонно прогрессирующее течение с высокой летальностью: без респираторной поддержки 90% пациентов со СМА 1 типа погибают до 2 лет (Finkel RS et al., 2014). СМА 1 типа является наиболее распространённой формой и составляет до 60% всех случаев (Mesfin et al., 2012).

Разработка методов патогенетической терапии — генной терапии и сплайсинг-модификаторов, направленных на повышение уровня белка SMN, кардинально изменила естественное течение заболевания [20–22]. В настоящее время клинический фенотип СМА определяется не только типом заболевания (0–4), основанным на возрасте манифестации и максимально достигнутом моторном развитии, но и варьирует в зависимости от сроков начала патогенетической терапии и объема мультидисциплинарной поддержки (Mary K. Schroth et al., 2025).

В Российской Федерации утверждены и действуют клинические рекомендации по лечению СМА у детей и взрослых [23, 24]. Все пациенты детского возраста с подтверждённым диагнозом СМА получают патогенетическую терапию (Владавец Д.В. и соавт., 2024). Внедрение расширенного неонатального скрининга (РНС) (Постановлением Правительства РФ от 29.11.2022 № 2161) позволяет начинать патогенетическую терапию до появления первых симптомов СМА (предсимптоматические пациенты), формируя новый фенотип заболевания, который требует длительного клинического наблюдения, оценки и пересмотра существующей классификации.

Большинство клинических исследований, посвящённых оценке эффективности, безопасности и переносимости инновационных препаратов лечения СМА, сосредоточены на таких ключевых показателях, как выживаемость, моторные функции, функции глотания и дыхания (Chiriboga et al., 2023; Darras et al., 2019, 2021; Finkel et al., 2017, 2022; Lowes et al., 2019; Mendell et al., 2021; Mercuri et al., 2021; Oskoui et al., 2023; Shell et al., 2023). При этом часть исследований включала ограниченные по количеству пациентов выборки. Например, исследование START (фаза I) — 15 младенцев (Mendell et al., 2017), FIREFISH (фаза I) — 17 пациентов (Baranello et al., 2021), NURTURE (фаза II) — 25 детей (De Vivo et al., 2019).

Исследования в реальной клинической практике зачастую также ограничены небольшими выборками (от нескольких пациентов), коротким сроком наблюдения (6–12 мес.) и сосредоточены на изучении влияния патогенетической терапии на моторную функцию (Невмержицкая К.С. и соавт., 2021; Шпилюкова Ю.А. и соавт., 2023; Новикова, 2023; Пантелеева, 2022; Рушкевич и соавт., 2021; Coratti et al., 2021; Fernandes et al., 2024 и др.).

Универсальные критерии эффективности и неэффективности патогенетической терапии для всех типов СМА в настоящее время не разработаны.

Шкалы, рекомендованные в клинических рекомендациях для оценки эффективности патогенетической терапии (CHOP INTEND, HINE-2, RULM, HFMSE и др.. Описания шкал в Таблица 3 ниже) не адаптированы и недостаточно чувствительны для оценки предсимптоматических пациентов (Bishop K. M. et al., 2018; Glanzman A. M. et al., 2011; Pera M. C. et al., 2017; Mazzone E. S. et al., 2017; Trundell D. et al., 2020). Кроме того, применение данных шкал затрудняет проведение непрерывного наблюдения по одной и той же шкале на протяжении длительного периода жизни пациента, поскольку их использование определяется функциональным классом и возрастом, а полученные результаты во многом зависят от опыта исследователя. При этом, используемая в клинических исследованиях оценка достижения крупных моторных навыков не включена в клинические рекомендации по лечению и наблюдению пациентов со СМА.

Артемьева С.Б. и соавт. (2023) указывают, что критериями недостаточной эффективности могут служить клинически значимое снижение по двум моторным шкалам (CHOP INTEND, HINE-2 или HFMSE) и/или ухудшение дыхательной функции. Эти критерии рассматриваются как возможное основание для смены патогенетической терапии при недостаточном (субоптимальном) ответе, однако критерии ограничены тремя функциональными шкалами, не учитывают причины, приведших к ухудшению и не внедрены в клиническую практику.

В российской популяции больных со СМА отсутствуют комплексные исследования, оценивающие влияние патогенетической терапии на выживаемость, физическое развитие, бульбарные и дыхательные функции, ортопедические осложнения и когнитивные функции.

Предикторы эффективности и прогноза при различных типах заболевания не определены. Согласно литературным данным, терапевтический ответ характеризуется значительной гетерогенностью, связанной с клиническим разнообразием заболевания и вариабельными сроками начала терапии, до 40–50% пациентов не достигают «клинически значимого ответа» (Bowerman et al., 2017, Mohanlal S. et al., 2025, Belančić A. et al., 2025).

Таким образом, в настоящее время основным инструментом мониторинга ответа на патогенетическое лечение остаётся комплексная клиническая оценка пациента. Систематический сбор и анализ данных длительного наблюдения за пациентами с различными типами СМА, получающими патогенетическую терапию, позволит уточнить формирующийся фенотип заболевания на фоне лечения, своевременно выявлять неврологические и соматические осложнения. Это позволит формировать основу для прогнозирования отдаленных исходов заболевания, оптимизации и повышения качества мультидисциплинарного сопровождения.

Цель исследования.

Оценить изменение фенотипа у пациентов со спинальной мышечной атрофией (смену функционального класса, неврологического и соматического статуса) на фоне применения патогенетической терапии.

Задачи исследования

1. Оценить бессобытийную выживаемость на фоне применения патогенетической терапии у пациентов с различными типами СМА.
2. Проанализировать динамику функциональных показателей на фоне применения патогенетической терапии у пациентов с различными типами СМА.
3. Определить предикторы повышения функционального класса (моторных возможностей) при применении патогенетической терапии.
4. Провести комплексную оценку соматического и неврологического статусов пациентов со СМА на фоне патогенетической терапии.
5. Проанализировать группу пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию.

Степень научной новизны

Впервые в Российской Федерации на самой крупной когорте пациентов со спинальной мышечной атрофией ($n=149$) получены данные об эффективности патогенетической терапии и ее влиянии на фенотип заболевания в течение трёхлетнего периода наблюдения.

Впервые проведена оценка влияния патогенетической терапии на бессобытийную выживаемость пациентов с различными типами СМА в российской популяции. Показано, что инновационное лечение модифицирует естественное течение болезни, увеличивает выживаемость без постоянной вентиляции легких до 89,8% при СМА 1 типа и до 100% при СМА 2 и 3 типа, как и у пациентов получивших лечение на предсимптоматической стадии заболевания. Терапия способствует формированию новых клинических фенотипов (например, СМА 1 функциональный класс «сидячий», СМА 2 функциональный класс «ходячий»), недостижимых без патогенетической терапии при естественном течении.

Уточнены пороговые значения для предикторов прогноза наилучшего моторного ответа на патогенетическую терапию: возраст дебюта более 1,5 месяцев для СМА 1 типа и время до инициации лечения менее 8,5 месяцев для СМА 2 типа.

Продемонстрировано, что начало терапии на предсимптоматической стадии заболевания может способствовать не только формированию моторных навыков в рамках нормативов ВОЗ, но и нормальному физическому, психоречевому и соматическому развитию.

Впервые проведена оценка когнитивных, речевых, эмоциональных, коммуникативных и адаптивных функций у пациентов всех типов СМА. Выявлено, что до 79% из всех пациентов с клиническими проявлениями имеют нарушения адаптивного поведения, а при тяжёлых формах СМА могут выявляться эмоциональные, когнитивные и коммуникативные нарушения (до 30 – 40 %).

Показано влияние терапии на соматический и неврологический статус. Выявлена гетерогенность ответа на лечение у пациентов, получивших лечения в развернутой стадии заболевания, проявляющаяся прогрессированием отдельных симптомов у части пациентов. Установлено, что треть пациентов (35,7%) демонстрируют недостаточный ответ на патогенетическую терапию, различный в зависимости от типа: СМА 1 — преимущественно респираторные, СМА 2 – респираторные и моторные, а СМА 3 типа — моторные ухудшения.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования расширят представление об изменении фенотипа СМА в условиях реальной клинической практики, позволят более объективно оценивать эффективность

современных методов патогенетической терапии и улучшат прогноз и исходы заболевания. Предложенные в ходе работы рекомендации по изменению стандартизированной оценки эффективности патогенетической терапии с использованием классификации функциональных классов по критериям ВОЗ для крупных моторных навыков позволят повысить достоверность межэкспертной оценки и более персонифицировано учитывать индивидуальные особенности пациентов со СМА.

Показано, что большинство больных, получающих патогенетическую терапию, в течение трёх лет наблюдения, выживали и не требовали постоянной вентиляции легких, что свидетельствует о значимом влиянии терапии на выживаемость и сохранение, а в ряде случаев улучшение, респираторной функции при СМА (возможен переход с постоянной вентиляции к менее, чем 16 часов в сутки). Результаты, полученные у пациентов получивших лечение на предсимптоматической стадии заболевания, подтверждают ключевую роль расширенного неонатального скрининга, как наиболее эффективного инструмента профилактики и достижения максимального терапевтического эффекта терапии.

Предикторы прогноза эффективности терапии при разных типах СМА показывают, что при СМА 1 типа улучшение моторных функций в большей степени обусловлено генетическими факторами (числом копий гена *SMN2*) и клиническими факторами (возрастом дебюта) при раннем начале терапии. Тогда как при СМА 2 ключевое значение имеет своевременность начала лечения, что оказывает более значимое влияние на прогноз, чем исходная тяжесть состояния.

Полученные в ходе работы данные оценки неврологического и соматического обследования пациентов на фоне применения патогенетической терапии подтверждают необходимость междисциплинарного подхода и формируют основу для оптимизации национальных клинических рекомендаций.

На основании полученных результатов исследования внесены изменения в структуру Российского регистра пациентов со спинальной мышечной атрофией «Наблюдательное исследование. Спинальная мышечная атрофия» с включением оценки моторного развития и функциональных шкал.

Методология и методы исследования.

Объектом изучения данного исследования были пациенты с генетически установленной СМА ($n=149$), с рождения и до 18 лет, любого пола. Частота наблюдения и обследования определялась индивидуально для каждого пациента в зависимости от вида патогенетической

терапии, тяжести состояния. Минимально 1 год, максимально 3 года от старта патогенетической терапии.

Методы исследования: молекулярно-генетический, анамнестический, клинико-генеалогический, лабораторный, инструментальный, статистический.

Обследование включало в себя: сбор анамнеза (включая оперативные лечения, переломы, перенесённые заболевания, госпитализации), опрос пациентов и их родителей об объеме проводимой реабилитации, проведения вентиляционной поддержки, оценка количества оперативных вмешательств, переломов длинных трубчатых костей; оценка физического развития (антропометрия), оценка соматического и неврологического статуса, оценка наличия контрактур, оценка моторных навыков согласно критериям ВОЗ, тестирование с помощью функциональных моторных шкал (CHOP INTEND, HINE-2, HFMSE, RULM, MFM-32, 6MWT); оценка когнитивных функций с помощью методики Developmental Profile-3 (DP-3). Комплексное лабораторно-инструментальное обследование: клинические анализы: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, включая электролиты и уровень кальция в крови, коагулограмма, тропонин I, гормональный профиль, уровень цистатина C, уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), исследование газов крови; у пациентов СМА 1 типа проводилось стимуляционная ЭНМГ в динамике; электрокардиограмма (ЭКГ), суточное Холтеровское мониторирование ЭКГ, ночная пульсоксиметрия; ультразвуковые методы исследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, эхокардиографическое исследование сердца; функции внешнего дыхания (спирометрия), рентгенография (РГ) позвоночника и тазобедренных суставов; денситометрия (с 6 лет); консультации специалистов по показаниям.

Тип исследования – открытое одноцентровое ретроспективное с серией проспективных наблюдений, когортное.

По этическим соображениям, учитывая патогенез заболевания и неблагоприятный исход заболевания без лечения, группы контроля в исследовании нет (в России все дети с подтверждённым диагнозом СМА получают патогенетическую терапию).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Патогенетическая терапия является ключевым фактором повышения выживаемости и снижения зависимости от постоянной респираторной поддержки у пациентов со СМА. Терапия формирует условия для перехода от постоянной вентиляции к менее, чем 16 часов в сутки, что недостижимо при естественном течении заболевания.

2. У пациентов, получивших лечение на предсимптоматической стадии заболевания (группа пред-СМА) моторное развитие соответствует возрастным нормативам ВОЗ. У 75% пациентов со СМА 1 типа при раннем применении патогенетической терапии достигается улучшение моторных функций и повышение функционального класса, а у поздно леченных пациентов со СМА 2 и 3 типа результатом является стабилизация состояния.
3. Для пациентов со СМА 1 типа предикторами улучшения функционального класса являются поздний дебют заболевания и большее число копий гена *SMN2*, тогда как при СМА 2 типа более значимым фактором достижения высокого функционального уровня является меньший интервал между дебютом заболевания и возрастом начала патогенетической терапии.
4. Начало лечения на предсимптоматической стадии способствует не только нормальному моторному развитию, но и сохранению соматического, психоречевого и когнитивного развития. У пациентов со СМА 1–3 типа отмечается улучшение или стабилизация показателей соматического и неврологического статуса, но сохраняется высокий риск развития ортопедических и дыхательных осложнений, а также нарушений адаптивной сфере (до 79%). У пациентов с ранним дебютом заболевания, меньшим числом копий гена *SMN2*, более низким функциональным классом, с наличием дисфагии и хронической дыхательной недостаточностью отмечаются нарушения в когнитивной, эмоциональной, коммуникативной сферах (до 40%).
5. У одной трети пациентов с клиническими формами СМА 1–3 типа наблюдается недостаточный ответ на патогенетическую терапию. Факторами, способствующими недостаточному ответу, являются прогрессирование скелетных деформаций и низкая приверженность соблюдению медицинских рекомендаций и выполнению реабилитационных мероприятий. Недостаточный ответ наиболее часто выявляется при малом числе копий гена *SMN2* у пациентов со СМА 1 типа, а также при значительной задержке начала патогенетического лечения у пациентов со СМА 2 типа, что является значимыми прогностическими критериями функциональных исходов. В группе пред-СМА недостаточный ответ на терапию отсутствуют.

Внедрение результатов в практику.

Полученные результаты исследования внедрены в практическую деятельность психоневрологических отделений научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.

Пирогова, а также учебный процесс подготовки студентов и клинических ординаторов на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке целей и задач, обосновании основных положений. Самостоятельно отобраны пациенты, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический и соматический осмотр, тестирование по методике DP-3, тестирование по функциональным моторным шкалам в динамике (CHOP INTEND, HINE-2, HFMSE, RULM, MFM-32, 6MWT). Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы. Автором проведены аналитическая и статистическая обработка, а также дальнейшая интерпретация полученных в ходе диссертационного исследования данных, формулировка выводов и практических рекомендаций, написание автореферата и диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности **3.1.24 Неврология.**

Степень достоверности

Степень достоверности результатов определяется достаточным объемом выборки обследованных пациентов с разными формами генетически подтвержденного заболевания, четкой постановкой целей и задач. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Статистическая обработка выполнена согласно современным требованиям медико-биологической статистики. Выводы аргументированы и логически вытекают из проведенных автором исследований и полученных результатов.

Апробация результатов

Диссертация апробирована на совместном заседании (протокол №8 от 27.05.2025 г.) кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна Института нейронаук и нейротехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диссертация рекомендована к защите.

Материалы диссертации были представлены на: IV конференции ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» с международным участием 24-26 ноября 2022 года, г. Москва; II Конгресс молодых ученых с международным участием 1-3 декабря 2022 года, г. Сочи, VII научно-практической конференции Ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» 4-6 апреля 2024 года, г. Москва; Всероссийской конференции экспертов в области редких заболеваний «Свет добра России: путь к спасению редких жизней» 18-19 марта 2025 года, г. Москва.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 6 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 208 странице машинописного текста, содержит 23 таблицы и иллюстрирована 74 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы собственных результатов исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего список 50 отечественных и 207 зарубежных источников и публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение спинальной мышечной атрофии

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) - моногенное, аутосомно-рецессивное, нервно-мышечное заболевание, причинами которого являются патогенные мутации в гене выживаемости мотонейрона (*SMN1*, Survival Motor Neuron). Мутации в гене *SMN1*, локализующиеся на длинном плече хромосомы 5 (5q13), ведут к потере белка выживаемости мотонейронов SMN. Дефицит белка SMN приводит к дегенерации альфа-мотонейронов спинного мозга, к атрофии периферического нерва, прогрессирующей мышечной слабости и периферическому параличу [58, 74, 97, 207].

В 1891 году австрийским неврологом Г. Верднигом (Guido Werdnig), работающем на кафедре патологической анатомии Университета Граца в Австрии, впервые дано описание клинической картины заболевания в журнале «Архив психиатрии и неврологии» [109, 207]. Одновременно немецким врачом Й. Гоффманом (Johann Hoffmann) представлено семь случаев из трех семей со схожей клинической картиной. В 1892 году введен термин «Спинальная мышечная атрофия» для описания младенцев с прогрессирующей слабостью, тремором пальцев рук и смертью от пневмонии [207]. В 1956 г. Э. Кугельберг (E. Kugelberg) и Л. Веландер (L. Welander) описали форму СМА с поздним дебютом (от двух до семнадцати лет), относительно мягким течением и более благоприятным прогнозом [207]. Эта форма была названа позже болезнью Кугельберга–Веландера. Начиная с 1964 года, невролог В. Дубовиц опубликовал ряд исследований, в которых описал промежуточный фенотип заболевания, получивший название «болезнь Дубовица» [108, 109]. В 1991 году в классификации спинальной мышечной атрофии были выделены три основных типа заболевания: 1 тип – болезнь Верднига–Гоффмана, 2 тип – болезнь Дубовица и 3 тип – болезнь Кугельберга–Веландера [58, 74, 97, 207].

1.2. Эпидемиология и патогенез СМА

В настоящее время проксимальная СМА является одним из наиболее часто встречающихся моногенных заболеваний, распространённость по разным источникам которого составляет 1:6 000 - 1:10 000 новорожденных [97, 176, 176, 224]. Частота носительства мутаций гена *SMN1* в мировой популяции составляет примерно 1 случай на 54 человека, варьируя в зависимости от этнической принадлежности [13, 14]. По данным ФГБНУ «МГНЦ» частота гетерозиготного

носительства делеции в гене *SMN1* в России составляет 1 на 36 человек, расчетная частота заболевания 1 на 5184 новорожденных[176].

Ген *SMN1*, мутации которого приводят к заболеванию, был определен в 1995 г. [153, 159]. В геноме человека представлены два почти идентичных гена *SMN* (*SMN1* и *SMN2*) на хромосоме 5q13 [153]. Ген *SMN1* расположен на хромосоме 5 ближе к теломере, в другой части хромосомы зеркально находится центромерная копия гена *SMN2*. Оба гена состоят из 9 экзонов и отличаются 5 нуклеотидами в последовательности ДНК. Ген *SMN1* является основным геном для синтеза полноценного белка выживаемости мотонейронов. Хотя белок SMN экспрессируется повсеместно, мутация гена *SMN1* приводит преимущественно к гибели мотонейронов спинного мозга, что клинически проявляется прогрессирующей мышечной слабостью, гипотонией, арефлексией и задержкой или регрессом моторного развития [7, 159].

Ген *SMN2* преимущественно экспрессирует укороченную и нестабильную форму матричной РНК (мРНК), что приводит к синтезу нефункционального белка SMN примерно в 85–90% случаев. Лишь незначительная часть транскриптов *SMN2* содержит экзон 7 и кодирует полноразмерный функциональный белок SMN. Количество копий гена *SMN2* может варьировать от 0 до 8. Установлена обратная зависимость между числом копий гена *SMN2* и тяжестью клинических проявлений СМА: чем больше копий *SMN2*, тем более благоприятное течение заболевания. Тем не менее, в настоящее время доказано, что число копий *SMN2* не всегда однозначно отражает тяжесть фенотипа, даже среди членов одной семьи, что указывает на влияние дополнительных генетических и эпигенетических модификаторов тяжести заболевания [7, 18, 51, 72, 75, 93, 96, 200, 204, 204, 252].

Поиск модификаторов, влияющих на клиническое течение СМА, продолжается. Их можно условно разделить на группы в зависимости от их воздействия на уровень функционального белка SMN. К числу прямых модификаторов относят, в частности, точечную мутацию c.859G>C в экзоне 7 гена *SMN2*, которая ассоциируется с повышенной продукцией полноразмерного белка SMN у пациентов со СМА, благодаря включению в транскрипт 7 экзона гена *SMN2* [7, 10, 16, 69, 70, 92, 93, 159, 246, 254, 255]. Также выявлены непрямые модификаторы, включая гены, участвующие в регуляции цитоскелета и F-актина (например, *PLS3*), а также гены, регулирующие эпигенетическую экспрессию (*SLC23A2*, *NCOR2*, *DYNC1H1* и др.), потенциально вовлечённые в патогенез заболевания. Однако большинство исследований влияния этих факторов было проведено *in vitro*, в то время как в живом организме взаимодействия между генетическими и средовыми механизмами значительно сложнее, что требует дальнейшего углубленного изучения [7, 17, 28, 29, 31, 159, 255].

1.3. Классификация и клиническая картина СМА

В 1992 году на четвертом заседании Международного консорциума СМА в Бонне, Германия, под эгидой ENMC (European Neuromuscular Centre, европейский нервно-мышечный центр), впервые была принята клиническая классификация, которая сохраняется до настоящего времени в фактически неизменном виде. В данной классификации было выделено три типа СМА в зависимости от возраста манифестации и максимально достигнутых двигательных навыков (т. е. способность сидеть или ходить) [180]. Также существует классификация по Darras BT с выделением подтипов внутри СМА 1-го и 3-го типа в зависимости от возраста дебюта: 1a, 1b, 1c, 3a, 3b, 3c [101]. Но в практической деятельности данное разделение используется редко, только для рассмотрения индивидуальных особенностей течения заболевания.

В настоящее время согласно действующим клиническим рекомендациям выделяют пять типов СМА: типы СМА 0-4 (Таблица 1) [24].

Таблица 1 - Клиническая классификация СМА

Тип СМА	Возраст дебюта	Максимально возможные двигательные навыки при естественном течении заболевания
СМА 0	Внутриутробно	Нет
СМА 1, болезнь Верднига-Гоффмана (OMIM#253300)	До 6 месяцев	Могут переворачиваться, не сидят без поддержки
СМА 2, болезнь Дубовица (OMIM#253550)	6-18 месяцев	Могут сидеть без поддержки, не могут ходить
СМА 3, болезнь Кугельберга-Веландер (OMIM#253400)	Старше 18 месяцев	Способность ходить без поддержки
СМА 4	Старше 20 лет	Незначительные моторные нарушения

В 2007 году был предложен альтернативный подход — классификация по функциональному классу, основанная на сохранённых двигательных возможностях [239]:

- «не-сидячие» (non-sitters) — не могут сидеть самостоятельно;
- «сидячие» (sitters) — сидят самостоятельно, но не ходят;
- «ходячие» (walkers) — способны ходить.

Эта функциональная классификация легла в основу европейского протокола TREAT-NMD 2017 года, где были систематизированы рекомендации по ведению пациентов в зависимости от

их функционального класса [170]. Для удобства в клинических рекомендациях Российской Федерации по СМА термин «не-сидячие» был заменен на «лежачие» [23, 24]:

- лежачий;
- сидячий;
- ходячий.

Критерии функциональных классов в действующих клинических рекомендациях не определены [23, 24].

Спинальная мышечная атрофия 5 q 0 типа

Спинальная мышечная атрофия 0 типа является самым тяжелым и наиболее редко выявляемым типом СМА по причине высокой смертности в первые дни жизни. При 0 типе СМА первые симптомы выявляются во время беременности (малая подвижность плода) и имеют тяжелые дыхательные нарушения уже при рождении, требующие инвазивной вентиляционной поддержки. Младенцы чаще всего погибают до постановки диагноза, не доживая до возраста 6 месяцев [115].

Спинальная мышечная атрофия 5 q 1 типа

Спинальная мышечная атрофия 1 типа (СМА 1, болезнь Верднига-Гоффмана) является наиболее тяжелым и распространенным типом и составляет примерно 50%-80% всех случаев СМА [57]. Дети никогда не приобретают навыка самостоятельного сидения, а в случае приобретения навыка переворота или удержания головы в вертикальном положении быстро утрачивают их. При отсутствии патогенетического лечения пациенты со СМА типа 1 обычно не выживают дольше первых 2 лет [57, 97, 237]. Для СМА 1-го типа характерно развитие периферического тетрапареза. Первые клинические признаки выявляются в период до 6 месяцев жизни и характеризуется тяжелой диффузной мышечной слабостью, выраженной гипотонией, арефлексией, отсутствием развития моторных навыков, прогрессирующей дыхательной недостаточностью и нарушением глотания [14, 57, 76, 89, 142, 155, 187, 189, 232, 250, 251]. Фасцикуляции языка являются одним из наиболее характерных и ранних клинических признаков СМА 1 типа, часто выявляемым уже в младенческом возрасте [129].

Согласно данным Finkel et al. (2014), 68% пациентов умирают в возрасте до двух лет при отсутствии респираторной поддержки, по данным Oskoui (2007), а также другого крупнейшего когортного исследования, около 90% умирают до достижения возраста 18 месяцев [118, 187].

В ряде исследований, проведённых до появления модифицирующей терапии, были систематизированы данные о клинической картине пациентов с СМА 1 типа в рамках длительного наблюдения. Так, в мультицентровом исследовании NeuroNEXT естественного течения СМА медиана возраста достижения комбинированной конечной точки (смерть или необходимость в постоянной вентиляционной поддержке, не менее 16 часов в сутки) составила 8 месяцев (95% доверительный интервал: 6–17 месяцев) у детей с двумя копиями гена *SMN2* [154, 155]. Сходные данные получены в международном ретроспективном исследовании ANCHOVY, где медиана возраста достижения летального исхода или постоянной вентиляции составила 7,3 месяца (доверительный интервал: 5,9–10,5) [76].

Респираторные нарушения при СМА 1 типа формируются рано и являются основным фактором, определяющим прогноз заболевания [88, 118, 205, 233, 243]. Дети демонстрируют выраженную слабость дыхательной мускулатуры, включая межреберные мышцы, что приводит к парадоксальному типу дыхания, формированию характерной «колоколообразной» деформации грудной клетки (Рисунок 1).



Рисунок 1 - "Колоколообразная" деформации грудной клетки у пациента со СМА 1 типа

Течение заболевания сопровождается гиповентиляцией, нарушением откашливания, развитием ателектазов и частых пневмоний. Начало постоянной респираторной поддержки фиксируется, как правило, в возрасте около 9 - 11 месяцев [76, 118]. При этом более чем у 60% детей респираторные эпизоды (инфекции нижних дыхательных путей, бронхиолиты) становились непосредственной причиной летального исхода [118].

На фоне прогрессирования заболевания у детей развивается выраженная слабость бульбарных мышц, мышц туловища и конечностей, контрактуры, сколиоз, деформация грудной клетки, способствующие прогрессированию дыхательной недостаточности [245]. Выраженные деформации грудной клетки и позвоночника при СМА 1 типа являются ранними проявлениями, которые усиливают респираторную недостаточность и усугубляют ограничения физической активности. По данным ряда исследований, до 60–90% пациентов развивают сколиоз в раннем

в возрасте, нередко требующий ортопедического или хирургического вмешательства [127, 170]. Хирургическая коррекция сколиоза может стабилизировать положение туловища и улучшить качество жизни, однако не препятствует снижению легочной функции в долгосрочной перспективе при естественно течении СМА [8, 127]. Остеопороз, развивающийся при СМА вследствие выраженной гиподинамики, а также нарушений метаболизма костной ткани, также связан с дефицитом белка SMN [170].

На фоне нарушения функции глотания и дыхания у многих пациентов СМА 1 типа наблюдается гипотрофия. Одновременное увеличение энергетических затрат за счет работы дыхательной мускулатуры формирует состояние нутритивной недостаточности, которая отмечается у 37% пациентов с ранним началом заболевания [220]. Потребность в нутритивной поддержке (в том числе через гастростомическую трубку) развиваются уже к 6–7 месяцам жизни. В возрасте 12 месяцев более 75% пациентов нуждаются в зондовом энтеральном питании, что объясняется выраженной мышечной слабостью и невозможностью поддерживать достаточный объем питания перорально [76].

Массо-ростовые показатели у пациентов со СМА1 типа также отстают от нормативных значений [65, 105, 166, 206, 206, 220]. Результаты итальянского исследования De Amicis et al. (2021) показывают, что у детей с СМА 1 и 2, не получавших модифицирующего лечения, отмечаются специфические особенности роста и питания. В исследование были включены 133 ребёнка с СМА 1 и 82 — с СМА 2. У детей с СМА 1 медианный возраст составлял 0,6 года, у СМА 2 — 4,1 года. ИМТ у пациентов с СМА 1 был в среднем значительно ниже, чем у здоровых сверстников: у находящихся на ИВЛ — до -3,1 SD, у тех, кто дышит самостоятельно — около -2,1 SD. Также отмечено, что индекс массы тела (ИМТ) у детей с СМА 2 в ряде случаев также был снижен, особенно у получающих искусственное питание [105].

Моторное развитие детей с СМА 1 типа существенно снижено [14, 76, 100, 106, 154, 155, 172, 187]. Согласно данным De Sanctis et al. (2016), ни один пациент из 33 включённых в исследование не достиг таких вех, как самостоятельное сидение, ползание, стояние или ходьба. Частичное развитие моторных навыков отмечается лишь в ограниченном числе случаев: кратковременное удержание головы, реже — хватательный рефлекс и изолированные движения ног. Прогноз заболевания в значительной степени зависит от числа копий гена *SMN2*: наличие только двух копий гена ассоциируется с наиболее тяжёлым течением и минимальной моторной активностью (Kolb et al., 2017; Mercuri et al., 2020). В раннем неонатальном периоде у пациентов развивается синдромокомплекс «вязлого ребенка» (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Пациент со СМА 1 типа

Аналогичные выводы сделаны в обзоре Mercuri et al. (2020), где подчеркивается, что в когортных исследованиях вне зависимости от исходных баллов по шкале больницы Филадельфии для оценки двигательных функций пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Development, CHOP-INTEND) [132] ни у одного ребёнка не наблюдалось прироста моторной функции во времени, а напротив, зафиксировано устойчивое снижение показателей, что подчёркивает монотонно прогрессирующее течение заболевания. Быстрее всего прогрессировали дети с неонатальным началом и 2 копиями *SMN2* –1.71 балла/месяц, что подчёркивает критическую тяжесть этой формы. Более позднее начало заболевания также сопровождалось снижением, но несколько более медленной: от –1.02 до –1.32 балла/месяц в зависимости от исходного функционального статуса. У пациентов с 3 копиями гена *SMN2* снижение было минимальным, что подтверждает необходимость стратификации клинических исследований по числу копий гена *SMN2*. Повышенные исходные баллы по CHOP INTEND ассоциировались с более медленным снижением. Тем не менее, улучшения состояния не наблюдалось ни у одного пациента. Все пациенты с CHOP INTEND выше 40 (2/30 с 2 копиями) в дальнейшем демонстрировали снижение — такие высокие баллы крайне редки у нелеченых пациентов и могут служить контрольной точкой при оценке эффективности терапии [172].

Предполагается, что дефицит белка SMN в пренатальном периоде может нарушать процессы нейрогенеза и нормального формирования центральной нервной системы (ЦНС) [160, 209, 253]. В ряде наблюдений при тяжёлых формах СМА были описаны внутриутробные аномалии развития ЦНС, включая гипоплазию мозжечка и микроцефалию, а также поражения других органов и систем — такие как вегетативная дисфункция, врожденные пороки сердца, патология печени, поджелудочной железы, кишечника и различные метаболические нарушения [95, 138, 148, 160, 163, 169, 184, 216, 247, 256, 256].

До недавнего времени когнитивные особенности пациентов со СМА оставались недостаточно изученными. Это было связано, главным образом, с выраженным двигательными и респираторными нарушениями у детей с тяжёлыми формами заболевания, что ограничивало

возможность проведения стандартных методов нейропсихологической и когнитивной оценки [60, 136, 163, 249].

Ранние исследования указывали на сохранность или даже превышение когнитивных способностей у пациентов с СМА по сравнению с контролем, при естественном течении заболевания [151, 176, 177, 249]. В последние годы появились данные о возможных когнитивных нарушениях при СМА, включая детей на модифицирующей терапии. Они не являются универсальными и зависят от типа заболевания, возраста, сроков и начала лечения, а также индивидуального развития. Зарубежные исследования демонстрируют гетерогенную картину — от нормального, соответствия возрасту, до умеренных или специфических дефицитов в когнитивной сфере [53, 130, 151, 163, 176, 177, 199, 221, 235, 249].

Таким образом, естественное течение СМА 1 характеризуется ранним дебютом, стремительно прогрессирующими снижением моторной и дыхательной функции, прогрессирующими нарушениями глотания, тяжелыми деформациями скелета и метаболическими нарушениями. Несмотря на внедрение в 2017 году стандартов поддерживающей терапии, включая нутритивную и респираторную поддержку, большинство пациентов погибало в течение первого года жизни при естественном течении заболевания [119].

Спинальная мышечная атрофия 5 q 2 типа

Спинальная мышечная атрофия 2 типа (СМА 2, болезнь Дубовица) дебютирует в детском возрасте, между 6 и 18 месяцами. Дети имеют период нормального физического развития достигая навыка сидения без поддержки, более легкие фенотипы имеют опору на ноги, но не могут ходить без посторонней помощи. По мере прогрессирования заболевания большая часть больных утрачивает опору на ноги. Более тяжелые формы утрачивают навык сидения без опоры или полностью становятся «лежачими» пациентами. Мышечная гипотония и снижение сухожильных рефлексов отмечаются уже на ранних этапах болезни, при этом характерным дополнительным признаком служит постуральный трепор пальцев, наиболее выраженный при удержании рук в определённом положении. По мере прогрессирования заболевания наблюдаются атрофия мышц плечевого и тазового пояса, развитие контрактур и сколиоза. Можно отметить фасцикуляции языка, хотя они встречаются реже, чем при СМА 1 типа. Когнитивное и речевое развитие у детей остаётся нормальным.

При естественном течении уровень выживаемости к 25 годам составляет 68,5% [250]. Наиболее неблагоприятный прогноз у пациентов с ранним началом заболевания, отсутствием способности стоять, выраженной дистальной слабостью в верхних конечностях, нарушениями

дыхания в первые 5 лет жизни и частыми эпизодами пневмонии [250]. Прогрессирование заболевания связано с постепенной утратой ранее приобретённых моторных навыков и развитием тяжелых системных осложнений, преимущественно ортопедического и респираторного характера [56, 78, 88, 91, 105, 137, 145, 174, 181, 205, 206, 219].

Долгосрочное наблюдение за пациентами с СМА 2 типа показывает устойчивое ухудшение моторной функции. В 2-летнем когортном исследовании NatHis-SMA среди «лежащих» пациентов с СМА 2 при естественном течении наблюдалось достоверное снижение медианного показателя общей моторной функции по шкале двигательной функции (Motor Function Measure (MFM-32,[228]) на 3,13 балла ($P = 0,041$) за 24 месяца наблюдения. Наряду с этим, у «сидячих» пациентов наблюдалось снижение на 1,56 балла за тот же период. Это указывает на прогрессирование периферической мышечной слабости [56].

Нарушения питания и нутритивного статуса при СМА 2 выявляются у значительной доли пациентов. В исследовании Messina et al. (2008), включавшем 122 пациента с СМА 2 в возрасте от 1 до 47 лет, 37% детей имели избыточную массу тела для соответствующего возраста. Ограничение раскрытия рта наблюдалось у 30% пациентов, нарушения жевания — у 28%, а затруднённое глотание — у 25% пациентов, причем все эти проявления учащались с возрастом. Проблемы с питанием отмечались у 15 из 103 пациентов (14%) без респираторной поддержки, у 6 из 15 пациентов (40%) на неинвазивной вентиляции и у 2 из 4 пациентов с трахеостомией [175].

В исследовании Mehta et al. (2016) показано, что у 47% детей с СМА 2 типа наблюдается значительное снижение ИМТ по Z-шкале (BMIZ, Body Mass Index-for-age Z-score, индекс массы тела по возрасту в Z-оценках), уровень тяжёлого дефицита питания (BMIZ < -3) увеличился с 2% до 17% за три года наблюдения. Чаще дефицит массы отмечался у пациентов старше 20 лет (55% в возрасте 21–47 лет). У пациентов с зондовым питанием было отмечено как недостаточность питания (35%), так и ожирение (29%), что указывает на сложность подбора адекватной калорийности рациона у данной группы [166]. Согласно данным многоцентрового исследования De Amicis et al. (2021), вес и ИМТ у детей с СМА 2 в возрасте до 6 лет существенно ниже, чем у здоровых сверстников, но с возрастом показатели сближаются.

Респираторные осложнения являются одними из наиболее значимых для прогноза заболевания [56, 105, 205, 227, 234, 243]. Согласно данным NatHis-SMA, у 34% пациентов с СМА 2 типа в течение года наблюдалась как минимум один эпизод респираторной инфекции нижних дыхательных путей, а у 5 пациентов диагностировано обструктивное апноэ сна [78].

Согласно данным проспективного национального когортного исследования, у пациентов с СМА 2 типа при естественном течении наблюдается линейное снижение показателей форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) со скоростью в среднем 1,4% в год [243]. К

в возрасту 18 лет средний уровень ФЖЕЛ составляет около 28,8% от должного, что свидетельствует о тяжёлых рестриктивных изменениях лёгочной функции [233].

Показатель пиковой скорость кашля также значительно снижена и у большинства пациентов с СМА 2 типа не превышает 160 л/мин, что не обеспечивает эффективное удаление секрета из дыхательных путей и ассоциировано с высоким риском рецидивирующих респираторных инфекций [233]. Существует достоверная обратная связь между выраженностью деформации позвоночника и снижением лёгочной функции [205].

Ортопедические нарушения также часто встречаются у пациентов с СМА 2 [57, 127, 137, 174, 203]. Ортопедические осложнения развиваются практически неизбежно и включают контрактуры, вывихи и подвывихи тазобедренных суставов, деформации стоп и прогрессирующий сколиоз. Деформации скелета, особенно сколиоз и искривления таза, представляют собой вторичные осложнения. У большинства пациентов наблюдаются сопутствующие деформации грудной клетки, сдавление рёбер и наклон таза, что значительно снижает жизненную ёмкость лёгких и нарушает дыхательную функцию [88].

Как правило, деформация позвоночника выявляется до 4 лет, имеет S-образную форму и прогрессирует со скоростью 5–15° в год по шкале Кобба [127]. Хирургическая стабилизация позвоночника рекомендуется при достижении угла Кобба более 20°. Лучшие результаты достигаются при оперативном вмешательстве в возрасте 10–12 лет, когда позвоночник сохраняет подвижность и имеется возможность полноценной коррекции [127]. Согласно данным Chou et al. (2016), несмотря на отсутствие статистически значимого улучшения показателей ФЖЕЛ в ранние и средние сроки после операции на позвоночнике, отмечено достоверное снижение этих параметров в долгосрочном периоде ($p = 0,028$), что подчеркивает прогрессирующий характер заболевания даже при структурной коррекции деформаций [88]. Внешний вид пациента после оперативного лечения сколиоза на рисунке 3.



Рисунок 3 - Вид пациента СМА 2 типа после ортопедической коррекции сколиоза

Контрактуры конечностей также являются частым проявлением у детей со СМА 2 типа [127]. В нижних конечностях сгибательные контрактуры тазобедренных и коленных суставов могут появляться уже с 2 лет. У большинства пациентов с СМА 2 наблюдаются выраженные ограничения подвижности голеностопного сустава, включая эквинусную деформацию стопы. Контрактуры верхних конечностей менее выражен и часто сопровождаются гипермобильностью лучезапястных суставов. Хирургическое лечение контрактур может быть эффективным, особенно у пациентов с тяжёлым фиброзом мышц, однако решение должно приниматься индивидуально с учётом общего состояния. Период иммобилизации может спровоцировать потерю остаточной двигательной функции пациента [127].

Деформация тазобедренных суставов (подвыпихи и вывихи) встречаются примерно у 30–40% пациентов с СМА 2 типа (Sporer et al., 2003). Основные причины деформаций включают слабость стабилизирующих мышц бедра и отсутствие физиологической осевой нагрузки на сустав. Несмотря на высокую частоту патологии, клиническая симптоматика (боль, трудности посадки) встречается редко. Оперативная коррекция вывиха не рекомендована из-за высокого риска повторной дестабилизации и отсутствия выраженного функционального выигрыша. Предпочтение отдается консервативному подходу, особенно у пациентов, утративших способность к самостоятельному передвижению [127].

Прогрессирование и осложнения СМА 2 типа также включает существенные костные изменения. Остеопороз и переломы — значимая проблема у детей с СМА 2, связанная с низкой физической активностью, уменьшением минеральной плотности костей и, возможно, влиянием белка SMN на активность остеокластов [81, 182, 231, 231].

В когорте пациентов со СМА 2 и 3 типов 67,5% имели низкую минеральную плотность кости, а у 2,5% был диагностирован остеопороз (Peng et al., 2021). Средние Z-оценки для общей минеральной плотности тела и поясничного отдела позвоночника составили $-3,0 \pm 1,8$ и $-1,3 \pm 1,4$ соответственно. У детей с СМА 2 типа эти значения были достоверно ниже по сравнению с пациентами СМА типа 3 (Peng et al., 2021). Также в исследовании Vai et al. (2015) у 50% детей Z-оценка поясницы была ниже $-1,5$, при этом у 30% пациентов были выявлены бессимптомные компрессионные переломы тел позвонков на рентгенограммах. В исследования Nasomyont et al. (2019), демонстрируют, что применение внутривенных бисфосфонатов может снижать частоту переломов с 1,4 до 0,1 случая в год, при этом Z-оценки минеральной плотности демонстрируют положительную динамику у большинства пациентов в течение года лечения.

Таким образом, СМА 2 типа характеризуется прогрессирующим течением, потерей моторной функции, частым развитием дыхательных нарушений, значительными нарушениями костной минерализации, нутритивного дефицита, сколиоза, патологии тазобедренных суставов и контрактур. До появления терапии модифицирующих заболевание, ключевым в ведении таких

пациентов было комплексное мультидисциплинарное наблюдение, направленное на поддержание дыхательной функции, профилактику контрактур с помощью физиотерапии и использования ортезов, оперативное лечение сколиоза и консервативная тактика в отношении тазобедренной патологии и поддержание качества жизни [127].

Спинальная мышечная атрофия 5 q 3 типа

Спинальная мышечная атрофия 3 типа (СМА 3, болезнь Кугельберга-Веландера) — более мягкая форма из классических типов заболевания, в ряде случаев характеризующаяся сохранению способностью к самостоятельной ходьбе, хотя степень инвалидизации варьирует. Прогноз у пациентов с более поздним началом (старше 3 лет) заболевания, как правило, благоприятнее. Но часть пациентов утрачивают способность к самостоятельной ходьбе и переходят в функциональный класс «сидячий».

Продолжительность жизни при СМА 3 ближе к норме, при этом основной клинический профиль включает медленно прогрессирующую слабость проксимальных групп мышц, развитие сколиоза, контрактур и ограничение подвижности. В исследовании Zerres et al. (1997) у 329 пациентов с СМА 3 только 10 случаев закончились летально, большинство — по причинам, не связанным напрямую с заболеванием. На 10-й год от начала заболевания ходьбу сохраняли 70,3% пациентов с дебютом до 3 лет и 96,7% с дебютом после 3 лет. Через 30 лет эти показатели снижались до 22,0% и 58,7% соответственно [250].

Согласно данным Kaufmann et al. (2011), течение заболевания у пациентов с СМА III в течение одного года остаётся в целом стабильным. Авторы подчеркивают, что наибольшее улучшение моторных показателей наблюдалось у амбулаторных пациентов младше 5 лет, вероятно, за счёт естественного развития или обучающего эффекта при повторных тестированиях.

Среди осложнений у пациентов с СМА 3 часто встречается сколиоз — формируется у большинства пациентов в подростковом возрасте. Хотя его выраженность ниже, чем при СМА 2, он может способствовать ухудшению функции лёгких и требует ортопедического наблюдения [88, 145]. У пациентов с СМА 3 типа средний показатель ФЖЕЛ составляет около 97% от нормы (против 46% при СМА 2), но с возрастом возможна прогрессирующая рестрикция, особенно в сочетании со сколиозом [144].

Рост и масса тела у пациентов с СМА 3 часто отстают от нормативных значений, что подтверждено и в исследовании De Amicis et al. (2021), где у детей с СМА наблюдались более

низкие показатели массы тела и ИМТ по сравнению с контрольной популяцией, а рост был более вариабельным [105].

Согласно данным Mehta et al. (2016), у детей с СМА, включая СМА 3, наблюдается как дефицит, так и избыток массы тела. В исследовании 27% пациентов с СМА 3 продемонстрировали ухудшение нутритивного статуса за трёхлетний период, включая значительное снижение ИМТ (от 0,02 до $-0,735 \text{ SD}$) и рост доли выраженного дефицита питания ($\text{ИМТ} < -3 \text{ SD}$) с 2% до 17%. У детей с энтеральным питанием отмечался дефицит питания у 35% и ожирение у 29% пациентов [166]. По данным Peng et al. (2021) у 44,4% детей с СМА 3 наблюдалась сниженная минерализация костей, что увеличивает риск переломов [196].

Таким образом, естественное течение СМА 3 типа характеризуется более длительным сохранением двигательных функций с их постепенной утратой, особенно при раннем начале заболевания. Основные осложнения включают: снижение физической активности, снижение функции лёгких, нутритивные нарушения, сколиоз, контрактуры и остеопороз.

Спинальная мышечная атрофия 5 q 4 типа

Спинальная мышечная атрофия 4 типа (СМА 4) представляет собой наиболее легкую форму СМА. Клинически данная форма характеризуется поздним началом — как правило, после 18-20 лет, чаще в третьем десятилетии жизни. Основным проявлением является прогрессирующая проксимальная мышечная слабость, при этом сохраняется способность к самостоятельной ходьбе, а продолжительность жизни, как правило, не сокращается и соответствует популяционной норме [211].

В отличие от более тяжёлых форм, пациенты с СМА 4 обычно сохраняют значительный объём двигательной функции. Однако несмотря на относительно благоприятное течение, заболевание всё же прогрессирует. Согласно данным продольных наблюдений, прогрессия может быть медленной, но к пятой-шестой декаде жизни у части пациентов возникает необходимость в ортопедической коррекции контрактур, использовании вспомогательных средств передвижения и даже респираторной поддержки в случае сопутствующих осложнений [210, 211].

Наиболее частые осложнения СМА 4 типа включают ортопедические нарушения, такие как сколиоз и контрактуры крупных суставов, а также умеренную респираторную дисфункцию. Хотя риск жизнеугрожающих осложнений, характерных для СМА типов 1–3, у таких пациентов минимален, хроническая дыхательная недостаточность при длительном течении может развиваться вторично за счёт снижения подвижности грудной клетки и снижения объёма ФЖЕЛ.

Эти изменения, как правило, проявляются после 40 лет и требуют динамического наблюдения функции дыхания (например, с помощью спирометрии и оценки ночной вентиляции).

CMA 4 типа считается "взрослой" формой с благоприятным прогнозом, но её естественное течение не является полностью доброкачественным. Наблюдаемое постепенное снижение функциональных возможностей, наряду с тяжелыми формами CMA, требует выработки персонализированных программ реабилитации и регулярной оценки состояния двигательной и дыхательной систем.

1.4. Диагностика заболевания

Диагностика спинальной мышечной атрофии 5q основывается на совокупности клинических признаков и молекулярно-генетического подтверждения мутаций в гене *SMN1*.

Клинические критерии варьируют в зависимости от возраста дебюта заболевания. По мнению авторов Шарковой И.В. и соавт., (2021) детей с манифестацией до 18 месяцев основными являются: диффузная мышечная гипотония, фасцикуляции языка, постуральный трепет пальцев рук, отсутствие сухожильных рефлексов, а также задержка или регресс моторного развития. У пациентов с дебютом после 18 месяцев основными признаками являются проксимальная гипотония ног, фасцикуляции, трепет пальцев рук, приемы Говерса, ночная гиповентиляция и арефлексия [48]. Широкий возрастной диапазон дебюта и фенотипическая гетерогенность CMA нередко становится причиной поздней диагностики. Выявление основных и дополнительных клинических признаков служит основанием для обязательного проведения молекулярно-генетического тестирования для исключения CMA 5q.

При подозрении на CMA, учитывая, что около 95% случаев связаны с делециями 7-го и 8-го экзонов *SMN1*, первичным методом выбора является определение копийности генов *SMN1* и *SMN2* [48]. Молекулярно-генетическое исследование для выявления гомозиготной делеции экзонов 7 или 7–8 гена *SMN1* используются методы ПЦР в реальном времени (качественная или количественная) и метод мультиплексной амплификации лигированных зондов (англ. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA). С 2023 года в Российской Федерации качественная ПЦР в реальном времени применяется как основной метод расширенного неонатального скрининга на CMA [27].

Определение числа копий гена *SMN1* используется как для подтверждения диагноза, так и для выявления носительства гетерозиготной делеции экзонов 7 и/или 8 гена *SMN1*. В качестве альтернативы «золотому стандарту» (MLPA) рассматривается метод цифровой капельной ПЦР (Droplet Digital PCR, ddPCR), позволяющий одновременно оценивать число копий *SMN1* и *SMN2*.

[48]. Если при наличии клинических признаков СМА гомозиготная делеция экзонов 7 и/или 8 в *SMN1* не выявляется, рекомендуется поиск других патогенных вариантов методами секвенирования нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS) с использованием секвенирования по Сэнгеру [238].

Дополнительные методы — лабораторные, биохимические и инструментальные — играют лишь вспомогательную роль и не позволяют достоверно исключить или подтвердить диагноз СМА.

Например, при лабораторных обследованиях у пациентов со СМА может быть выявлено повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотки крови. В исследовании Rudnik-Schöneborn et al. (1998) было проанализировано значение активности КФК у 504 пациентов с различными типами СМА с целью определения её связи с тяжестью и прогрессированием заболевания. Авторы показали, что умеренное повышение активности КФК является частым биохимическим признаком при СМА. Средний уровень КФК в абсолютных единицах СМА 1 и 2 — около 60–80 Ед/л; СМА 3а — 100–120 Ед/л; СМА 3б — может достигать 200–250 Ед/л, а у некоторых пациентов даже выше (до 1500–2000 тыс) [208]. Несмотря на значительные различия в частоте повышения уровня КФК в крови между типами СМА, не было выявлено достоверной корреляции между уровнем фермента и длительностью заболевания, возрастом пациента на момент измерения или степенью двигательной активности. Уровни КФК остаются стабильными вне зависимости от того, сохраняют ли пациенты способность к самостоятельной ходьбе или прикованы к инвалидному креслу. Изменения уровня КФК также не демонстрируют тенденции к росту при длительном течении болезни [208].

Среди инструментальных методов диагностики активно применяется игольчатая электронейромиография (ЭНМГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц. При игольчатой электромиографии выявляются спонтанные потенциалы в покое (фибрилляции, положительные острые волны), а также признаки хронической денервации-реиннервации: увеличение амплитуды и длительности потенциалов двигательных единиц, их полифазность и редкое рекрутование. При исследовании скорости проведения по двигательным нервам регистрируются нормальные или умеренно сниженные показатели, наряду со снижением амплитуды суммарного мышечного потенциала действия (M-ответ или Compound Muscle Action Potential, CMAP). Параметры стимуляционной ЭМГ, чаще всего амплитуда и площадь M-ответа, а также определение числа функционирующих двигательных единиц используют для оценки тяжести двигательных нарушений и их динамики у пациентов с разными формами СМА [226, 241]. Сенсорные волокна, как правило, не вовлекаются, что проявляется сохранной сенсорной проводимостью, хотя у некоторых отмечались замедления и удлинение латентности [156].

При выполнении МРТ мышц наиболее выраженная жировая инфильтрация наблюдается в следующих мышцах: поясничная (m. psoas major), камбаловидная (m. soleus) и прямая мышца бедра (m. rectus femoris). Наименее поражёнными обычно являются двуглавая мышца плеча (m. biceps brachii), дельтовидная мышца (m. deltoideus) и медиальная крыловидная мышца (m. pterygoideus medialis) [11, 126]. На поздних стадиях заболевание диффузное поражение.

Трудности в диагностике взрослых форм СМА связаны с рядом клинических, организационных и методологических факторов, в том числе с ограничениями ЭНМГ. Повышенный уровень КФК (часто именно при СМА типов 3 и 4) может ошибочно наводить на мысль о первично-мышечном заболевании, маскируя нейрогенную природу процесса. ЭНМГ используется менее чем в 1/3 случаев и не ускоряет диагностику. Часто вместо игольчатой ЭНМГ выполняется только стимуляционная электронейромиография, недостаточная для верификации переднерогового поражения [49].

В настоящее время именно молекулярно-генетический анализ является наиболее точным и надёжным методом диагностики СМА и должен применяться как метод первой линии. Его проведение позволяет избежать диагностических ошибок, связанных с не специфичностью клинических, биохимических и инструментальных данных, и своевременно начать патогенетическую терапию, от которой напрямую зависит прогноз заболевания [23, 24].

1.5. Методы патогенетического лечения и оценка эффективности

До недавнего времени помочь пациентам со СМА носила преимущественно паллиативный характер и была направлена на облегчение симптомов. В 2005 году для систематизации подходов к ведению пациентов был создан Международный координационный комитет по клиническим исследованиям СМА, объединяющий ведущих американских и европейских неврологов. В результате первого консенсуса 2007 года была предложена новая стратегия ведения: оценка состояния пациента не по исходному типу СМА, а по его актуальному функциональному статусу («лежачий», «сидячий», «ходячий»). Данный подход лег в основу мультидисциплинарного ведения и сохраняет актуальность до сих пор. В 2007 году впервые были даны структурированные рекомендации по уходу и наблюдению за пациентами, основанные на их функциональных возможностях [239].

В 2017 году опубликован Европейский протокол Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases (TREAT-NMD, глобальная сеть экспертов в области нервно-мышечных заболеваний) по мультидисциплинарному наблюдению за пациентами со СМА[170].

В России первые клинические рекомендации по диагностике и лечению СМА у детей были утверждены в октябре 2013 года [12]. На сегодняшний день в России разработаны и введены в практику клинические рекомендации по лечению СМА у детей [24] и взрослых [23].

Основным в лечении спинальной мышечной атрофии является патогенетическая терапия, направленная на восполнение недостающего уровня белка, дефицит которого лежит в основе заболевания.

Ключевые направления лечения включают:

1. Патогенетическая терапия:

- препараты: Нусинерсен, Рисдиплам, Онасемноген абепарвовек.

2. Симптоматическая терапия, направленная на сохранение функций внутренних органов и предотвращение осложнений:

- дыхательная поддержка (неинвазивная вентиляция, санация, профилактика инфекций и др.);
- нутритивная поддержка (оценка и коррекция питания, при необходимости — гастростомия и др.);
- ортопедическая и физическая реабилитация (профилактика контрактур и деформаций, коррекция сколиоза, поддержание подвижности суставов, поддержание двигательной активности и улучшение дыхательной функции);
- лечение сопутствующих нарушений (остеопороза, гастроэзофагеального рефлюкса, нарушений функции ЖКТ и др.);
- эрготерапия (поддержание максимальной самостоятельности пациента, адаптация к сниженным двигательным возможностям и улучшение качества жизни);
- хирургическое лечение (коррекция сколиоза, деформаций крупных суставов);
- психологическая и социальная поддержка;
- генетическое консультирование;
- паллиативная помощь.

Таким образом, основа лечения СМА — это сочетание патогенетической терапии, влияющей на уровень белка SMN, и комплексной мультидисциплинарной поддержки.

1.5.1. Препараты, модифицирующие заболевание и их эффективность

Для патогенетического лечения пациентов со СМА в настоящее время существует три препарата, модифицирующих заболевание: нусинерсен [20], рисдиплам [22], онасемноген

абепарвовек [21] (Таблица 2). Все три препарата зарегистрированы и доступны в Российской Федерации для лечения пациентов со СМА.

Таблица 2 - Препараты для патогенетического лечения СМА

Препарат	Механизм действия	Способ введения	Частота приёма	Основные нежелательные явления
Нусинерсен (HC)	Антисмысловой олигонуклеотид, усиливающий включение экзона 7 в мРНК гена <i>SMN2</i>	Интратекально	4 нагрузочные дозы, затем каждые 4 месяца, постоянно	тромбоцитопения, нефротоксичность, нарушения свёртываемости крови, осложнения люмбальной пункции
Онасемноген абепарвовек (OA)	Генотерапевтический препарат, содержит AAV9-вектор с трансгеном <i>SMN1</i>	Внутривенно	Однократно	Гепатотоксичность, тромботическая микроангиопатия, тромбоцитопения
Рисдиплам (РД)	Малая молекула, усиливающая включение экзона 7 в мРНК гена <i>SMN2</i>	Перорально	Ежедневно, постоянно	Повышение трансамина, реакции желудочно-кишечного тракта, сыпь

В 2016 году стартовало клиническое исследование фазы I/II (NCT02268552) препарата бранаплам (LMI070) у младенцев с СМА 1 типа — целью было оценить безопасность, фармакокинетику/динамику и предположительный эффект на моторные функции [146]. Однако в июле 2021 года компания Novartis официально объявила о прекращении всех исследований бранаплама в показании СМА [218].

Нусинерсен стал первым патогенетическим препаратом для лечения СМА, одобренным к применению в мире. Это антисмыловой олигонуклеотид для интратекального введения, связывающийся с интронным сайленсером сплайсинга ISS-N1 (intrinsic splice silencing site – ISS N1) в пре-мРНК гена *SMN2*. Такой механизм увеличивает включение экзона 7, что приводит к синтезу полноразмерного функционального белка SMN и компенсирует его дефицит у пациентов со СМА [20]. Препарата разрешен с рождения, впервые зарегистрирован в США в декабре 2016 г., в Европе — летом 2017 г. В России он получил орфанный статус в феврале 2019 г., с апреля 2019 г. нусинерсен был официально одобрен для всех форм и возрастов.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследование эффективности и безопасности нусинерсена у младенцев с ранним началом спинальной мышечной атрофии фазы III ENDEAR (NCT02193074) был включен 121 младенец. Применение нусинерсена привело к значительному улучшению по шкале HINE-2 — моторные вехи были достигнуты у 51 % пациентов против 0 % в группе естественного течения (группа контроля). Также отмечено снижение риска смерти или необходимости в постоянной ИВЛ ($P = 0,005$; отношение рисков 0,53) и положительная корреляция между ранним стартом терапии и выживаемостью [120, 121].

Далее в исследовании CHERISH (NCT02292537) фазы III с участием 126 детей с СМА II при наблюдении в течение 15 месяцев было установлено, что 91 % оставались живы без необходимости постоянной вентиляции. Среднее изменение по шкале HFMSE в группе нусинерсена составило +4,0 балла, тогда как в контроле составило -1,9 балла ($p < 0,001$). Улучшение ≥ 3 баллов отмечено у 57 % пациентов [171].

В исследовании EMBRACE (NCT02462759) фазы II с 21 пациентом (СМА 1-2 типа, из них 14 получили лечение нусинерсеном), не соответствовавших критериям ENDEAR или CHERISH. При раннем начале терапии нусинерсеном у 93 % отмечены улучшения моторных функций, а среди тех, кто изначально получал плацебо и затем перешёл на лечение — у 83 %. При этом по шкале HINE-2 повышение балла отмечено у 93 % пациентов; ухудшения дыхательной функции выявлено не было [52].

Открытое продолжение исследований — SHINE (NCT02594124) — включало около 250 пациентов, и на сроке до 6 лет наблюдения сохранялись улучшения моторных показателей по шкалам HFMSE и RULM и выживаемость без постоянной вентиляции. Эффект наиболее выражен при раннем начале лечения [85].

Исследование NURTURE (NCT02386553) фазы II охватило 25 предсимптоматических детей, получивших нусинерсен до появления клинических симптомов. Все дети были живы и без необходимости постоянной вентиляции; у 4 из 15 (27 %) с двумя копиями гена SMN2 временно применялась вентиляционная поддержка при острых эпизодах, но постоянной вентиляции и трахеостомии не потребовалось никому. Моторные оценки по CHOP-INTEND и HINE-2 соответствовали норме развития: среди детей с двумя копиями SMN2 — 100 % смогли сидеть, 92 % стояли, 88 % ходили; с тремя копиями — все ходили самостоятельно [107].

Таким образом, данные по исследованию препарата нусинерсен подчёркивают, что раннее начало терапии, желательно до или на ранних стадиях симптоматики, является ключевым для оптимального результата.

В 2023 году в России зарегистрирован препарат Лантесенс® (ГЕНЕРИУМ) — дженерик нусинерсена (Спинраза®), который стал первым воспроизведённым олигонуклеотидным лекарственным средством в мире [1].

В последние годы ведутся исследования, направленные на оптимизацию существующих патогенетических подходов и разработку новых терапевтических стратегий лечения СМА. Так, в исследовании DEVOTE (NCT04089566) изучается применение повышенных доз нусинерсена (Спинраза ®) с ускоренной схемой нагрузочных введений. Первые результаты показали благоприятный профиль безопасности и потенциал к более выраженному увеличению экспрессии белка SMN [124]. Наблюдение за пациентами продолжается в рамках долгосрочного наблюдательного исследования ONWARD (NCT04729907).

Рисдиплам — второй зарегистрированный в Российской Федерации препарат и первый с пероральным способом приёма. Это низкомолекулярный модификатор сплайсинга гена *SMN2*, повышающий экспрессию полноразмерного белка SMN и оказывающий системное действие на ЦНС и периферическую нервную систему[22]. Впервые одобрен в США в августе 2020 г., в Европе — в марте 2021 г. В России препарат получил орфанный статус в июле 2020 г., был зарегистрирован в ноябре 2020 г. для пациентов с двух месяцев. По программе раннего доступа в России рисдиплам получили 230 пациентов, включая детей и взрослых.

В исследовании FIREFISH (NCT02913482) фазы II, оценившем эффективность рисдиплама у 41 младенца с СМА 1 типа. К 24-му месяцу 93 % детей были живы и 83 % не нуждались в постоянной вентиляции. Средний прирост по шкале CHOP-INTEND составил около 20 баллов, при этом 90 % прибавили не менее 4 баллов, 61 % смогли сидеть ≥ 5 сек, 44 % сидели ≥ 30 сек; 92 % сохранили пероральное питание и 95 % — глотание [152].

В исследовании SUNFISH (NCT02908685) фазы III с 180 пациентами получающих рисдиплам (СМА II–III; возраст 2–25 лет) более 95 % были живы без вентиляции; через 12 месяцев изменение по MFM-32 составило +1,36 балла в группе рисдиплама против –0,19 балла в контроле ($P = 0,016$). Отмечалась стабилизация либо улучшение моторных функций по шкалам RULM и HFMSE, а также улучшение качества жизни на протяжении 48 месяцев. Общая частота нежелательных явлений за 4 года снизилась [188, 215, 225].

В исследовании JEWELFISH (NCT03032172) фазы II с 174 пациентами, ранее леченными нусинерсеном или Онасемноген абепарвовек, было отмечено стабильное повышение уровня SMN-белка в два и более раза и сохранение оценок по моторным шкалам MFM-32, HFMSE и RULM на протяжении 24 месяцев на терапии рисдипламом [84].

Исследование RAINBOWFISH (NCT03779334) фазы II включало 26 предсимптоматических младенцев, получивших лечение рисдипламом. Все дети остались живы без необходимости постоянной вентиляции; у пациентов с двумя копиями *SMN2* 100 % достигли навыка сидения, а

с тремя копиями — 100 % ходьбы (большинство по нормам ВОЗ). Потребности в вентиляционной поддержке не отмечалось [116].

Третьим направлением патогенетического лечения СМА стала геннозаместительная терапия — онасемноген абепарвовек. Препарат представляет собой рекомбинантный AAV9, содержащий функциональную копию гена *SMN1*, способный проникать через ГЭБ и трансдуцировать мотонейроны [21]. Однократная инфузия обеспечивает источник экспрессии белка SMN и устраняет первопричину заболевания. Препарат был одобрен в США в мае 2019 г., в Европе — в мае 2020 г. В Российской Федерации получил орфанный статус в октябре 2020 г. и был зарегистрирован в декабре 2021 г. для пациентов с биаллельной мутацией в гене *SMN1* и ≤ 3 копиями гена *SMN2*. До регистрации 22 ребёнка в Российской Федерации получили его по глобальной программе управляемого доступа [4].

Долгосрочное последовательное наблюдение за пациентами AVXS-101-CL-101 оценивает долгосрочную безопасность и длительность ответа у младенцев со СМА 1 типа после введения заместительной генной терапии онасемногеном абепарвовеком в открытом исследовании I фазы START и исследование STR1VE открытое независимое исследование 3-й фазы с однократным введением препарата, у пациентов со СМА 1-го типа: STR1VE-US и STR1VE-EU.

В исследовании START (NCT02122952) фазы I с 15 младенцами (СМА I) к 20-му месяцу все пациенты были живы и не нуждались в постоянной вентиляции. Средний прирост по CHOP-INTEND составил +9,8 балла к 1-му месяцу и +15,4 балла к 3-му месяцу; 11 из 12 детей смогли сидеть без опоры, 11 из 12 сохранили пероральное питание и речь; отмечалось улучшение дыхательной функции [167].

В исследовании STR1VE-US (NCT03306277) фазы III с 22 пациентами с СМА I к 14 месяцам 91 % были живы без постоянной вентиляции, а к 18 месяцам 59 % достигли способности сидеть ≥ 30 сек (по Bayley-III) [103]. В исследовании STR1VE-EU (NCT03461289) фазы III с 32 пациентами с СМА I к 14 месяцам 97 % детей были живы без вентиляции; средний прирост по CHOP-INTEND составил +13 баллов, 44 % смогли сидеть ≥ 10 сек [173].

В предсимптоматическом исследовании SPR1NT (NCT03505099) фазы III с 29 детьми (14 с двумя и 15 с тремя копиями гена *SMN2*) после введения заместительной генной терапии онасемногеном абепарвовеком все пациенты остались живы без вентиляции; у детей с двумя копиями гена *SMN2* 100 % сидели к 18 месяцам, а у детей с тремя копиями — 100 % стояли и 93% ходили к 24 месяцам; не потребовалась ни вентиляция лёгких, ни гастростома для кормления [217, 223].

Наблюдательное продолжение исследования START — START LTFU (NCT03421977) с 13 участниками показало, что выживаемость без постоянной вентиляции сохранялась до 6,2 лет после терапии, эффект удерживался до 8–10 лет; уровни CHOP-INTEND оставались стабильно

высокими (>50 баллов), все дети сохраняли достигнутые моторные навыки, ухудшения дыхательной функции не наблюдалось [168].

Параллельно активно развивается направление интракальвального введения онасемногена абепарвовека. В исследовании STRONG (NCT03381729) показана переносимость низких интракальвальных доз, а исследование STEER (NCT05089656) в 2024 г. достигло первичной конечной точки, что открывает перспективу расширения показаний к применению препарата [123].

Таким образом, нусинерсен и рисдиплам действуют через модификацию сплайсинга гена *SMN2*, требуя пожизненной терапии, тогда как онасемноген абепарвовек представляет собой однократное генотерапевтическое вмешательство. Действие всех препаратов направлено на увеличение концентрации функционального белка SMN в моторных нейронах, тем самым устраняя причину заболевания. Совокупность данных клинических исследований демонстрирует, что терапия препаратами нусинерсен, рисдиплам и онасемноген абепарвовек улучшали или стабилизировали моторные функции, повышали выживаемость и снижали потребность в постоянной вентиляции лёгких у пациентов со СМА [82, 83, 94, 99, 104, 116, 136, 141, 161, 167, 168, 188, 223, 225]. Наиболее выраженный клинический эффект патогенетической терапии наблюдается при начале терапии, в предсимптоматической стадии. Долгосрочные наблюдения (SHINE, START LTFU) указывают на устойчивость эффекта в течение нескольких лет при хорошем профиле безопасности.

Прямых сравнительных исследований в настоящее время между препаратами не проводилось. Различия в популяции пациентов в исследованиях, возраст, функциональный статус и исходные риски, а также методология используемых функциональных моторных шкал для оценки эффективности (HINE-2, CHOP-INTEND, HFMSE, MFM32, RULM) ограничивают возможность сопоставления результатов. Эффективность тесно связана со временем инициации лечения и тяжестью фенотипа пациента. Как показано в исследованиях, у старших, особенно длительно болеющих, и более тяжелых пациентов чаще фиксируется стабилизация, а пациенты рано стартовавшие в лечении сохраняют приобретенные и продолжают приобретать новые моторные навыки при длительном наблюдении. Все три вида патогенетической терапии (нусинерсен, рисдиплам и онасемноген абепарвовек) обладают доказанной клинической пользой для генетически подверженных пациентов со СМА.

Вместе с тем, активные исследования продолжаются, и в последние годы появились новые направления разработки терапевтических подходов, включая отечественные и международные программы по созданию инновационных методов лечения.

Отечественная компания BIOCAD (АО «БИОКАД», Россия) инициировала клиническое исследование ANB-004 (BLUEBELL) (NCT05747261), представляющее собой одномоментную

генотерапию на основе аденоассоциированного вирусного вектора 9 серотипа - для пациентов с 5q-CMA, ставшее первым российским проектом в этой области [34].

1.5.2. SMN-независимые и комбинированные подходы

Современные данные подтверждают перспективность комбинированной терапии СМА, сочетающей SMN-направленные и SMN-независимые подходы, что позволяет воздействовать как на дефицит SMN, так и на аксональные, синаптические, мышечные звенья патогенеза заболевания [64, 71, 139, 179, 230]. Среди исследуемых направлений — модуляция актинового цитоскелета (RhoA/ROCK — Rho-киназа), регуляция экспрессии модификаторов аксонального роста, таких как Plastin-3 (пластилин-3) и Chondrolectin (хондролектин), а также коррекцию путей деградации белка через Uba1/β-катенин (убиквитин-активирующий фермент 1/β-катенин), ингибирование миостатина. Для ингибирования миостатина используется препарат Апитетромаб (SRK-015) — моноклональное антитело, селективно блокирующее активную форму миостатина (GDF-8) и способствующее увеличению мышечной массы и силы. В исследовании фазы 2 TOPAZ и последующем рандомизированном исследовании SAPPHIRE показано значимое улучшение моторных функций у пациентов со СМА 2 и 3 типов на фоне комбинированной терапии (Crawford et al., 2024; Crawford et al., 2025), что подтверждает возможность SMN-независимых подходов как дополнение к базисным патогенетическим методам.

1.5.3. Мультидисциплинарное ведение больных СМА

Мультидисциплинарный подход является основой и обязательным для ведения пациентов с СМА и включает наблюдение следующими специалистами: врач-невролог (координирует ведение пациента), врач-педиатр/терапевт, врач-генетик, врач-пульмонолог и/или анестезиолог-реаниматолог (оценка дыхательной функции, респираторная поддержка), врач-кардиолог, врач-ортопед/травматолог, врач-хирург, врач по медицинской реабилитации, врач-физиотерапевт, врач-диетолог, врач-гастроэнтеролог, сотрудники учреждений паллиативной помощи [23, 24].

Основное наблюдение за пациентом осуществляют врач-невролог, который отвечает за постановку диагноза, информирование семьи, определение плана многопрофильного наблюдения, регулярную оценку динамики заболевания и коррекцию терапии.

Принципы организации наблюдения:

1. Как можно ранее назначение патогенетического лечения одним из зарегистрированных препаратов нусинерсен [20], рисдиплам [22], онасемноген абепарвовек [21] (Таблица 2).
2. Тестирование по функциональным моторным шкалам (Таблица 3) до начала патогенетического лечения и регулярно на фоне лечения для оценки состояния и ответа на терапию в динамике;
3. Наблюдение пациентов ведётся в зависимости от функционального статуса пациента («лежачий», «сидячий», «ходячий»);
4. Определяется кратность консультаций: лежачие пациенты – не реже 1 раза в 3 месяца, сидячие – 1 раз в 6 месяцев, ходячие – ежегодно;
5. Соблюдается принцип «раннего вмешательства», включающий проактивную профилактику осложнений, своевременное подключение средств респираторной поддержки, ортопедической коррекции, нутритивной терапии и реабилитационных мероприятий;
6. Семья пациента получает полную информацию о заболевании, возможностях терапии.

Таким образом, мультидисциплинарное наблюдение при СМА представляет собой непрерывный процесс, охватывающий медицинские, реабилитационные и социальные аспекты, с целью улучшения качества жизни пациента и предупреждения осложнений.

1.5.4. Систематизация и анализ данных об эффективности и перспективы развития

На современном этапе накопленные данные свидетельствуют о том, что эффективность патогенетической терапии СМА в значительной степени зависит от времени дебюта заболевания и сроков начала лечения [3, 6, 25, 59, 63, 73, 90, 114, 128, 149, 178, 193, 201, 202, 239]. Согласно результатам исследований, максимальный терапевтический эффект достигается при инициации лечения на предсимптоматической стадии СМА [2, 44, 73, 79, 80, 98, 213, 236]. С 2018 года, после внедрения первой программы в США (штат Юта), неонатальный скрининг на спинальную мышечную атрофию постепенно распространяется по миру и к 2023 году стал частью национальных программ более чем в 30 странах, что позволило выявлять заболевание на доклинической стадии и начинать лечение до появления симптомов [15, 26, 30, 98, 150, 176, 236, 248]. В России скрининг на СМА был включён в pilotный проект с 2021 года и официально закреплён в рамках расширенного неонатального скрининга Постановлением Правительства РФ от 29.11.2022 № 2161. Внедрение программ генетического расширенного неонатального скрининга Российской Федерации с целью раннего выявления и своевременного начала терапии СМА в настоящее время реализовано на территории всех регионов страны [26].

В литературе нарастает объем публикаций, посвящённых использованию патогенетической терапии СМА в рутинной клинической практике во всем мире. Однако данные реальной клинической практики, направленные на оценку эффективности и переносимости различных терапевтических стратегий при СМА, в настоящее время представлены преимущественно небольшими когортами пациентов, с ограниченным периодом наблюдения (в большинстве случаев от одного до двух лет), что существенно ограничивает обобщение и интерпретацию результатов [4, 19, 32, 33, 35, 41–43, 50, 55, 113, 125, 135, 140, 158, 162, 191, 222]. Вместе с тем, накопленные клинические данные подтверждают устойчивую эффективность патогенетической терапии в сохранении и улучшении моторных функций, а также свидетельствуют о постепенном расширении знаний о профиле безопасности и долгосрочных эффектах применяемых препаратов[4, 5, 32, 33, 35, 36, 39, 42, 50, 55, 67, 68, 86, 87, 114, 131, 135, 140, 158, 244].

В международной практике широко используется ведение регистров с целью систематизации данных о естественном течении заболевания, результатах терапии и стандартах ведения пациентов. Ведущий международный регистр пациентов со СМА TREAT-NMD Global Registry Network (Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases, Трансляционные исследования в Европе по оценке и лечению нервно-мышечных заболеваний, Глобальная регистровая сеть). объединяет более 60 национальных баз [157, 257]. В Европе одним из ведущих наблюдательных регистров является SMArtCARE, функционирующий с 2017 года в Германии, Австрии и Швейцарии; он предназначен для проспективного сбора данных реальной клинической практики, включая пациентов, получающих и не получающих патогенетическую терапию [194, 195]. Среди международных инициатив особое место занимает регистр RESTORE — многоцентровое проспективное наблюдение пациентов, получающих генотерапию онасемноген абепарвовек, с планируемым сроком наблюдения до 15 лет, направленное на оценку долгосрочной эффективности и безопасности лечения [122, 214]. В России с 2015 года существует пациентский регистр Фонда «Семьи СМА», ведущийся и отражающий эпидемиологические и социальные характеристики заболевших. К 2023 г. в базе данных имеется информация о 1353 пациентах (956 детей и 397 взрослых) [2]. Также с 2019 года в России ведется клинический наблюдательный регистр «Наблюдательное исследование. Спинальная мышечная атрофия», реализуемый АО «Астон Консалтинг» совместно с Федеральным государственным бюджетным учреждением «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», послуживший основой для ретроспективного исследования SMArt Retro, включившего 1408 пациентов [13]. Подчеркивается высокая актуальность национальных и международных регистров СМА, как инструмента для анализа клинико-генетических характеристик, эффективности терапии и формирования системы долгосрочного наблюдения за пациентами .

Накопленный опыт о диагностике и лечении СМА регулярно обновляется, что находит отражение в консенсусных документах ведущих экспертных сообществ. Европейские коллеги и Российская рабочая группа практикующих врачей по лечению СМА последовательно пересматривают подходы к ведению пациентов с учётом накопления клинического опыта, появления новых патогенетических препаратов и расширения возможностей неонатального скрининга.

Согласно обновлённому Европейскому консенсусу (2024 г.) и отечественным соглашениям (2021 и 2023 гг.), ключевым фактором, определяющим тяжесть течения и возраст дебюта заболевания, является количество копий гена *SMN2*, что обусловлено отсутствием иных достоверных биомаркеров [3, 6, 149]. Оба консенсуса подчёркивают, что максимальную эффективность лечение демонстрирует при начале на предсимптоматической стадии, причём оптимальный интервал между постановкой диагноза и инициацией терапии не должен превышать 14 дней. Особое внимание уделено вопросу комбинированного или последовательного применения патогенетических препаратов. На момент публикации консенсусов как европейские, так и российские эксперты отмечают отсутствие достаточных доказательств превосходства тандемной терапии (например, сочетание генной терапии и антисмыловых олигонуклеотидов) над монотерапией. В связи с этим её использование не рекомендуется в рутинной клинической практике.

Кроме того, в российском документе 2021 г. подчёркивается необходимость включения СМА в программу неонатального скрининга, что согласуется с международными подходами, направленными на максимально раннее выявление заболевания и своевременное начало лечения [6]. Вместе с тем, в российском консенсусе 2023 г. впервые обсуждается возможность последовательного назначения патогенетической терапии у отдельных пациентов с недостаточным ответом на предшествующее лечение, что рассматривается как перспективное направление, требующее дальнейшего изучения [3].

В настоящее время в клинических рекомендациях отсутствуют объективные критерии оценки эффективности и не эффективности патогенетической терапии. Отсутствие стандартизованных и валидизированных биомаркеров, позволяющих объективно отслеживать динамику течения СМА и эффективность проводимой терапии, остаётся серьёзной проблемой современной медицины [75]. Даже в случае патогенетического лечения исход терапии во многом определяется стадией заболевания на момент её начала, что подчёркивает необходимость максимально ранней диагностики и объективной оценки тяжести состояния [43]. Несмотря на консенсус установлено, что число копий гена *SMN2* не всегда обладает достаточной прогностической ценностью в отношении клинической тяжести заболевания. В частности, по данным Navarrete-Opazo et al., (2020), около 15% пациентов с одинаковым числом копий гена

SMN2 демонстрируют существенно различающиеся клинические фенотипы, что подчёркивает актуальность поиска дополнительных объективных маркеров тяжести заболевания [183].

Одним из возможных инструментальных подходов к оценке степени нейродегенеративных изменений у пациентов с СМА 1 типа является стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), с анализом таких показателей, как амплитуда составного мышечного ответа (M-ответ, СМАР) и скорость проведения возбуждения (СРВ, NCV) по двигательным волокнам периферических нервов. Как показано в исследовании Фисенко и соавт. (2024), снижение указанных параметров может служить объективным критерием дегенерации мотонейронов и использоваться как биомаркер при динамическом наблюдении и оценке эффективности терапии у пациентов со СМА 1 типа [44, 45].

В последние годы значительный научный интерес привлекают нейрофиламенты (НФ) — белки цитоскелета нейронов, выбрасывающиеся в системный кровоток при аксональном повреждении [9, 40, 44, 45, 102, 147, 164, 183, 208]. Установлено, что у пациентов с СМА 1 типа концентрации фосфорилированных тяжёлых цепей нейрофиламентов (pNF-H) в плазме крови могут превышать аналогичные показатели у здоровых детей более чем в десять раз [40]. Navarrete-Opazo et al., (2020) продемонстрировали положительную корреляцию между уровнем pNF-H и выраженной клинической симптоматики, а также его достоверное снижение на фоне терапии нусинерсеном [183]. В исследовании Фисенко и соавт. (2025) было показано, что медиана концентрации лёгких цепей нейрофиламентов (NfL) в сыворотке у пациентов с СМА 1 типа до начала терапии препаратом генной терапии (онасемноген абепарвовек) составила 22,97 пг/мл (межквартильный размах 6,00–48,54), в то время как через 3–6 месяцев после генной терапии (онасемноген абепарвовек) данный показатель снижался до 6,15 пг/мл ($p < 0,01$) с последующей стабилизацией через 12 и 24 месяца наблюдения [44].

Биохимические и нейрофизиологические маркеры (нейрофиламенты, ЭНМГ), обладают высокой клинической значимостью для оценки тяжести заболевания и мониторинга ответа на патогенетическую терапию, но наиболее информативны у детей младшего возраста [46, 47, 61, 156, 186, 226, 241]. Вместе с тем остаются нерешёнными задачи стандартизации методов их измерения, валидации нормативных значений с учётом возраста, массы тела и других переменных для более старших пациентов.

На сегодняшний день, согласно клиническим рекомендациям, основной подход к оценке результата лечения построен на оценке моторных функций с применением функциональных двигательных шкал и временных тестов (Таблица 3), позволяющих определять исходный статус пациента, отслеживать динамику двигательных функций и ответ на патогенетическую терапию у пациентов со СМА [23, 24].

Таблица 3 - Функциональные моторные шкалы для оценки двигательных навыков при СМА

Название шкалы	Возраст применения	Функциональный статус пациента	Максимальный балл
Неврологическое обследование младенцев Хаммерсмит - раздел 2 Hammersmith Infant Neurological Exam - Part 2 (HINE-2) [66]	С 0 месяцев	Любой	26
Тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нервно-мышечных заболеваниях The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Development (CHOP-INTEND) [132]	С 0 месяцев, включая взрослых.	Для лежачих	64
	С 0 месяцев до 2-х лет	Для сидячих	
Расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE)[197]	С 2-х лет и старше	Для сидячих и ходячих	66
Пересмотренный модуль оценки моторной функции верхних конечностей Revised Upper Limb Module (RULM)[165]	С 2-х лет и старше	Для сидячих и ходячих	37
Оценка двигательной функции MFM-32 Motor Function Measure (MFM-32)[229]	С 2-х лет и старше	Любой	100%
Тест 6-минутной ходьбы 6-minute walk test (6MWT)[110, 134]	С 3-х лет и старше	Только для ходячих	-

Однако использование шкал имеет ряд ограничений, которые затрудняют объективную интерпретацию эффективности терапии.

Во-первых, у предсимптоматических пациентов нет адаптированных шкал, поскольку предложенная батарея шкал не обладает высокой чувствительность для данной когорты пациентов. У детей раннего возраста, получивших лечение на предсимптоматической стадии, при нормальном физическом развитии наблюдается быстрый рост показателей по шкалам CHOP INTEND (максимум достигается к 4–5 месяцам) и HINE-2 (максимум достигается к 1 году). Это приводит к «диагностическому окну», когда динамика состояния ребёнка не может быть количественно зафиксирована, поскольку шкалы HFMSE, RULM и MFM-32 адаптированы лишь для детей старше 2 лет, а тест 6-ти минутной ходьбы не выполним у детей младше 3-4 лет.

Во-вторых, при достижении статуса «сидячий» и 2х летнего возраста требуется смена шкал, учитывая нечувствительность, например, CHOP INTEND у «сидячих» детей. Это ограничивает статистическую обработку в точке перехода с одной шкалы на другую.

Во-третьих, шкалы MFM-32, HFMSE недостаточно чувствительна к небольшим, но клинически значимым изменениям у пациентов со СМА. Например, способность перемещаться в положении сидя или более длительное удержание той или иной позы, несмотря на явный прогресс моторного развития.

В-четвертых, прогрессирование ортопедических осложнений — сколиотических деформаций и контрактур суставов — ограничивает амплитуду движений и, как следствие, снижает результаты тестирования по шкалам. В таких случаях ухудшение показателей связано не с прогрессированием болезни или неэффективностью терапии, а с ортопедическими осложнениями заболевания.

И, наконец, проведение тестирования требует специального обучения и во многом зависит от опыта исследователя, что может вносить элемент субъективности в оценку. Надо учитывать, что на результаты тестирования могут повлиять перенесённые острые заболевания, длительная иммобилизация (вследствие операций или переломов), дебют острого состояния накануне или в момент обследования.

Таким образом, использование исключительно функциональных моторных шкал не позволяет в полной мере отразить динамику состояния пациентов и объективно оценить эффективность терапии, а в случае недостаточного эффекта от проводимой патогенетической терапии отсутствуют чёткие алгоритмы и критерии переключения между различными видами патогенетической терапии.

Проблема смены терапии при СМА изучалась в ряде исследований в которых было показано, что у пациентов с медицинскими показаниями к модификации лечения возможно достижение дополнительных клинических преимуществ [62, 192, 240]. Однако принятие решения о смене терапии требует индивидуализированной оценки соотношения риск–польза. В консенсусных мнениях NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи, Великобритания), а также российскими экспертами Артемьева С.Б. и соавт, (2023) представлены критерии недостаточного («субоптимального») ответа на патогенетическую терапию основанных на снижение балов по двум из трех указанных шкал (CHOP INTEND, HINE-2 или HFMSE), а также увеличение потребности в респираторной поддержке или нехарактерное увеличение числа респираторных инфекций, требующих стационарного лечения, которые не могут быть объяснены аспирацией или заболеванием лёгких. Однако применение данных критериев в клинической практике в России не внедрено, и отсутствуют убедительные данные о результатах такого подхода,

подтверждающие преимущества смены патогенетической терапии согласно предложенным критериям [3, 185, 190].

Следует подчеркнуть, что в российской популяции отсутствуют комплексные исследования у пациентов со СМА, получающих патогенетическую терапию при различных типах СМА, посвящённых влиянию терапии на физическое развитие, бульбарную и дыхательную функции, ортопедические осложнения, а также когнитивной сферы. Не определены предикторы эффективности патогенетического лечения и прогноза. В настоящее время нет достигнутого консенсуса кого считать «не-сидячим» \ «лежачим», «сидячим», «ходячим» пациентом, до сих пор эти понятия не имеют общепринятых критериев. Это обуславливает необходимость поиска и внедрения дополнительных методов наблюдения, которые в комплексе позволят формировать более точную, включающую много аспектов, оценку проводимой патогенетической терапии у пациентов со СМА.

Таким образом, систематизация и анализ накапливаемых клинических данных представляют собой важный этап в исследовании новых фенотипических проявлений у пациентов со спинальной мышечной атрофией, получающих патогенетическое лечение. Это позволит не только выявить предикторы благоприятного терапевтического ответа, определить прогноз лечения, но и скорректировать схемы клинического наблюдения, оценки эффективности проводимой терапии, а также разработать меры профилактики возможных осложнений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология и сроки исследования

В основу диссертационной работы лег комплексный анализ клинико-генетических данных пациентов с подтвержденным диагнозом спинальная мышечная атрофия 5 q на фоне применения современных инновационных методов лечения.

Научно-квалификационная работа выполнялась в отделе психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (директор профессор, д.м.н. Морозов Д.А., заведующая отделом профессор, д.м.н. Белоусова Е.Д., заведующие психоневрологическими отделениями к.м.н. Артемьева С.Б. и к.м.н. Перминов В.С.) за период с 2022 по 2025 годы. В работу были включены пациенты, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, а также обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Пирогова. ул. Островитянова. 1, Москва, 117997, Россия (протокол № 226 от 20.02.2023). В период исследования пациенты также наблюдались в других медицинских учреждениях Российской Федерации.

Срок обследования и амбулаторного лечения определялся индивидуально для каждого пациента в зависимости от тяжести заболевания. Все пациенты находились под наблюдением исследователя в течение всего срока проведения работы с осуществлением повторного динамического обследования.

В исследовании приняты условные обозначения визитов для обследования:

- визит 0.0: визит в интервале от 0 до 3 мес. до инициации патогенетической терапии;
- визит 0.6: визит через 6 мес. после инициации патогенетической терапии (интервал от 4,5 мес. до 7,5 мес.);
- визит 1.0: визит через 1 год после инициации патогенетической терапии (интервал от 9 мес. до 15 мес.);
- визит 1.6: визит через 1,5 года после инициации патогенетической терапии (интервал от 16,5 мес. до 19,5 мес.);
- визит 2.0: визит через 2 года после инициации патогенетической терапии (интервал от 21 мес. до 27 мес.);
- визит 3.0: визит через 3 года после инициации патогенетической терапии (интервал от 33 мес. до 39 мес.).

Минимальный срок наблюдения составил 1 год, максимальный — 3 года (осмотры каждые 6 мес. в первые 2 года и ежегодно на 3-м году). Пациенты были разделены на группы по типу СМА (1, 2, 3) и предсимптоматическую (пред-СМА, n=6). В группы СМА 1–3 вошли 143 пациента с клиническими проявлениями, в пред-СМА — 6 детей без симптомов СМА на старте терапии. Внутри групп выделены группы по функциональному классу (ФК: «лежачие», «сидячие», «ходячие») в соответствии с критериями ВОЗ (Таблица 4). Критерии функциональных классов опубликованы в статье «*Определение критериев функционального класса у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q*» [37].

В СМА 1 и СМА 2 дополнительно сформированы подгруппы для оценки моторных шкал с учётом возраста и ФК, учитывая методологию тестирования.

В работе проводился ретроспективный анализ с серией проспективных наблюдений клинической картины, данных осмотра, результатов тестирования, лабораторных и инструментальных исследований пациентов. Ретроспективный анализ осуществлялся по историям болезни и данным генетического тестирования. Также учитывались данные катамнеза.

Большинству пациентов было проведено комплексное обследование в ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, часть пациентов была осмотрена в рамках амбулаторного приема, также проводился анализ медицинской документации (амбулаторных карт, выписок из стационаров, консультативных заключений специалистов, данных лабораторных, инструментальных и генетических исследований) до и после очных осмотров.

Таблица 4 - Характеристики функциональных классов пациентов со СМА согласно критериям ВОЗ

Моторный навык	ФК СМА	Возраст достижения навыка	Критерии оценки
Удержание головы в вертикальном положении	«лежачий»	-	Уверенно удерживает голову в вертикальном положении, активно поворачивает её из стороны в сторону.
Перевороты в обе стороны в положении лежа на спине		-	Переворачивается с живота на спину и обратно с выведением головы и рук.
Сидение без опоры*	«сидячий»	112 - 286 дней; 3,8 – 9,5 мес.	Пациент, достигший навыка сидеть самостоятельно без опоры*, без уточнения способа достижения положения «сидя», в течение 10 секунд.
Стояние с поддержкой		144 - 356 дней; 5 – 11,5 мес.	Ребенок стоит в вертикальном положении на обеих ногах, держась обеими руками за устойчивый предмет (например, мебель), не касаясь телом предмета и без посторонней помощи не менее 10 секунд.
Ползание на четвереньках		152 - 422 дней; 5,2 – 13,5 мес.	Попеременные перемещение рук ног в положении на четвереньках, не менее 3 подряд. Живот не касается опорной поверхности. Без ограничения времени.
Ходьба с поддержкой		176 - 429 дней; 5,8 – 14,3 мес.	Ребенок делает шаги вбок или вперед не менее 5 шагов, держась только руками за устойчивый предмет (например, мебель), без ограничения времени.
Стоит самостоятельно		205 - 529 дней; 6,8 – 17,5 мес.	Ребенок стоит прямо на обеих ногах, нет контакта с человеком или предметом, не менее 10 секунд.
Самостоятельная ходьба	«ходячий»	244 - 547 дней; 8 – 18 мес.	Пациент, достигший навыка ходить без посторонней помощи и приспособлений** (босиком) не менее 5 шагов, без ограничения времени

*Опорой считается любое средство поддержки, включая опору на руки (например, на локти), на себя, сидение в корсете, опору на жесткую поверхность спиной, использование поддержки другим человеком или сидение с опорой в специализированном кресле.

**Под посторонней помощью понимаются опора на руку сопровождающего, опора на ходунки, использование любых иных вспомогательных средств, включая ортезы или ортопедические приспособления.

2.2. Общая характеристика пациентов и критерии разделения пациентов на группы в рамках исследования

В исследование включено 149 пациентов с диагнозом СМА 5q, из них 75 (50,3%) девочек и 74 (49,7%) мальчиков. Медиана возраста для всей выборки в целом на момент включения в исследование составила 24,0 [9,0;97,0] месяца. Детей с наличием симптомов заболевания на момент инициации патогенетической терапии было 143 (96,0%) (группы СМА 1, СМА 2, СМА 3) и 6 (4,0%) без симптомов заболевания, которые вошли в группу пред-СМА. В исследование включено 11 (7,4%) детей, кому диагноз был установлен по результатам расширенного неонatalного скрининга. При этом 4 (6,8%) ребенка к моменту инициации патогенетической терапии развили симптомы СМА и им был выставлен диагноз СМА 1 типа и один ребенок (1,9%) – СМА 2 типа.

Из всех (n=149) исследованных пациентов 135 (90,6%) имели гомозиготную делецию 7 -8 экзонов в гене *SMN1*, 13 (8,7%) делецию только 7 экзона и у 1 (0,7%) пациента две мутации в гене *SMN1* в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Наибольшая задержка постановки диагноза в группе СМА 3 – медиана возраста 19,0 [11,5; 36,5] месяцев. Медиана возраста на момент старта патогенетической терапии в группе пред-СМА - 2,0 [1,0;6,0], СМА 1 - 9,0 [5,0; 18,0], СМА 2 - 55,0 [22,0; 100,5] месяцев (Рисунок 4).

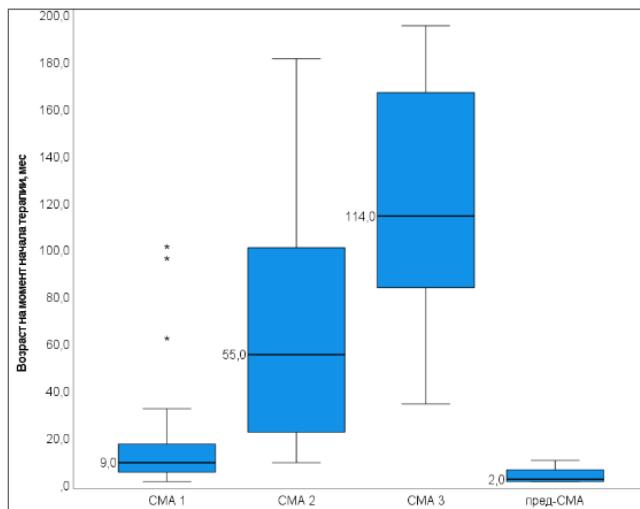


Рисунок 4 - Возраст на момент начала патогенетической терапии в разных группах СМА

Клинико-анамнестические характеристики выборки представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Клинико-анамнестические данные пациентов с разными типами СМА

Характеристика		СМА 1			СМА 2			СМА 3			Пред-СМА			Всего
		ФК «лежачий»	ФК «лежачий»	ФК «сидячий»	Всего	ФК «сидячий»	ФК «ходячий»	Всего	ФК «сидячий»	ФК «ходячий»	Всего	ФК «лежачий»	ФК «сидячий»	
Число участников		n=59	n=4	n=48	n=52	n=19	n=13	n=32	n=5	n=1	n=6	n=149		
Пол	женский, (%)	n=28 (47,5%)	0 (0,0%)	29 (60,4%)	29 (55,8%)	11 (57,9%)	5 (38,5%)	16 (50,0%)	2 (40,0%)	0 (0,0%)	2 (33,3%)	75 (50,3%)		
	мужской, (%)	n=31 (52,5%)	4 (100%)	19 (39,6%)	23 (44,2%)	8 (42,1%)	8 (61,5%)	16 (50,0%)	3 (60,0%)	1 (100%)	4 (66,7%)	74 (49,7%)		
Возраст на момент включения в исследование, мес.	Me [Q1; Q3]	8,0 [6,0; 17,0]	96,0 [16,5; 175,5]	55,0 [23,0; 99,0]	55,0 [23,0; 101,5]	153,0 [93,0; 170,0]	105,0 [70,0; 113,0]	112,5 [85,0; 164,5]	1,0 [1,0; 2,0]	9,0	1,5 [1,0; 6,0]	24,0 [9,0; 97,0]		
Возраст дебюта заболевания, мес.	Me [Q1; Q3]	3,0 [1,0; 4,0]	6,0 [4,5; 6,5]	8,5 [6,5; 11,0]	7,5 [6,0; 11,0]	18,0 [12,0; 18,0]	18,0 [12,0; 24,0]	18,0 [12,0; 24,0]	-	-	-	6,0 [3,0; 12,0]		
Возраст генетического подтверждения заболевания, мес.	Me [Q1; Q3]	4,0 [2,0; 8,0]	12,0 [10,0; 13,5]	17,0 [12,5; 20,5]	16,0 [12,0; 19,5]	36,0 [26,0; 48,0]	60,0 [36,0; 65,0]	38,0 [30,0; 61,0]	0,0 [0,0; 0,0]	8,0	0,0 [0,0; 0,0]	13,0 [5,0; 22,0]		
Время от дебюта до генетического подтверждения, мес.	Me [Q1; Q3]	2,0 [1,0; 4,0]	6,0 [3,5; 9,0]	7,0 [5,0; 11,5]	7,0 [5,0; 11,0]	18,0 [8,0; 32,0]	26,0 [17,0; 37,0]	19,0 [11,5; 36,5]	-	-	-	5,0 [2,0; 12,0]		
Возраст начала терапии, мес.	Me [Q1; Q3]	9,0 [5,0; 18,0]	96,0 [16,5; 177,0]	55,0 [23,0; 98,5]	55,0 [22,0; 100,5]	161,0 [90,0; 170,0]	106,0 [71,0; 114,0]	114,0 [83,5; 166,5]	2,0 [1,0; 2,0]	10,0	2,0 [1,0; 6,0]	24,0 [9,0; 97,0]		

Продолжение Таблицы 1

Время от дебюта до начала терапии, мес.	Me [Q1; Q3]	6,0 [3,0; 13,0]	90,0 [10,0; 172,5]	45,0 [14,5; 89,5]	45,0 [14,0; 90,0]	125,0 [72,0; 154,0]	83,0 [45,0; 103,0]	100,0 [67,0; 147,5]	-	-	-	22,0 [7,0; 89,0]
Вид патогенетической терапии	OA, n (%)	15 (25,4%)	0 (0,0%)	10 (20,8%)	10 (19,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (100%)	1 (100%)	6 (100,0%)	31 (20,8%)
	РД, n (%)	11 (18,6%)	2 (50,0%)	14 (29,2%)	16 (30,8%)	3 (15,8%)	2 (15,4%)	5 (15,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	32 (21,5%)
	HC, n (%)	15 (25,4%)	0 (0,0%)	19 (39,6%)	19 (36,5%)	16 (84,2%)	11 (84,6%)	27 (84,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	61 (40,9%)
	HC → OA, n (%)	10 (16,9%)	2 (50,0%)	3 (6,3%)	5 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15 (10,1%)
	РД→OA, n (%)	7 (11,9%)	0 (0,0%)	2 (4,2%)	2 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (6,0%)
	HC→РД→OA, n (%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
Число копий гена SMN2	2, n (%)	34 (57,6%)	0 (0,0%)	5 (10,4%)	5 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	40 (26,8%)
	3, n (%)	23 (39,0%)	4 (100%)	41 (85,4%)	45 (86,5%)	16 (84,2%)	9 (69,2%)	25 (78,1%)	4 (80,0%)	1 (100%)	5 (83,3%)	98 (65,8%)
	4, n (%)	2 (3,4%)	0 (0,0%)	2 (4,2%)	2 (3,8%)	3 (15,8%)	4 (30,8%)	7 (21,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (7,4%)
Мутация (делеция) в гене SMN1	экзон 7-8, n (%)	54 (91,5%)	4 (100%)	45 (93,8%)	49 (94,2%)	15 (78,9%)	11 (84,6%)	26 (81,3%)	5 (100%)	1 (100%)	6 (100,0%)	135 (90,6%)
	экзон 7, n (%)	5 (8,5%)	0 (0,0%)	3 (6,3%)	3 (5,8%)	3 (15,8%)	2 (15,4%)	5 (15,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13 (8,7%)
Проводился РНС	Точечная мутация*, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
	нет, n (%)	55 (93,2%)	4 (100%)	47 (97,9%)	51 (98,1%)	19 (100%)	13 (100%)	32 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	138 (92,6%)
	да, n (%)	4 (6,8%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (100%)	1 (100%)	6 (100%)	11 (7,4%)

Примечание: *Выявлен вариант c.815A>G (Tyr272Cys) в экзоне 6 и делеция 7-8 экзона в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене SMN1.

Самое большое время до начала терапии в группе пациентов в группе СМА 3 – медиана составила 100,0 [67,0; 147,5] месяцев (Рисунок 5). Как следствие, учитывая более поздний дебют и более поздний возраст уточнение диагноза, в группе СМА 3, патогенетическая терапия начата поздно - медиана возраста 114,0 [83,5; 166,5] месяцев.

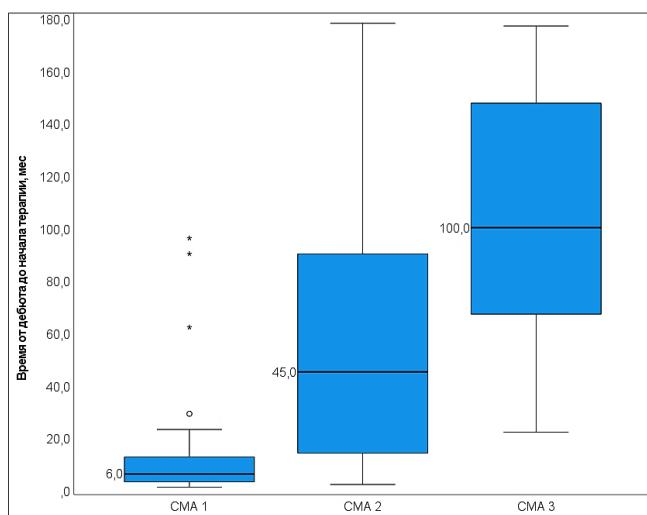


Рисунок 5 - Время от дебюта до начала патогенетической терапии в группах СМА 1, СМА 2 и СМА 3

По видам патогенетической терапии в группе СМА 1 распределение было достаточно равномерное: ОА 15 (25,4%), РД 11 (18,6%), НС 15 (25,4%), сменивших один вид терапии на ГЗТ препаратом ОА 18 (30,6%). Один ребенок (1,7%) сменил последовательно все три вида терапии в группе СМА 1 (НС → РД → ОА). В группе СМА 2 также близкое распределение по количеству детей между применяемыми патогенетическими препаратами: ОА 10 (19,2%), РД 16 (30,8%), НС 19 (36,5%), сменивших один вид терапии на ГЗТ препаратом ОА 12 (13,4) %. Среди СМА 3 применялись только препараты РД 5 (15,6%) и НС 27 (84,4%) детей. Сменивших вид терапии в этой группе не было. В группе пред-СМА все дети получили одинаковое патогенетическое лечение препаратом ОА.

Пациенты во всех группах проанализированы на 6 визитах (1.0 – 3.0). Визит 0.0 всем исследованным пациентам осуществлялся в интервале от 0 до 3 месяцев перед инициацией терапии. Значимого различия между возрастом на момент включения (точка 0.0) и возрастом начала терапии не выявлено ($p \geq 0,157$).

Критерии включения в исследование пациентов:

- Генетически подтвержденный диагноз СМА 5q, в том числе выявленные по результатам расширенного неонатального скрининга.
- Возраст от 0 до 18 лет при инициации патогенетической терапии.

- Получает патогенетическое лечение нусинерсоном (НС), рисдипламом (РД) или онасемногеном абепарвовеком (ОА) или сменивший последовательно один вид терапии на другой (НС→ОА, РД→ОА или НС→РД→ОА).
- Имеет медицинскую информацию, доступную в медицинской карте пациента по крайней мере за одно посещение до патогенетического лечения и по крайней мере за одно посещение через 12 месяцев после старта патогенетического лечения.
- Амбулаторная консультация или госпитализация в отделение детского психоневрологического отделения №2 ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ
- Подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- Дети на комбинированной терапии (одновременное применение ОА и РД, ОА и НС).
- Отказ родителей от участия в исследовании.

2.3. Дизайн исследования

Исследование проведено в пять этапов:

1 этап: оценка бессобытийной выживаемости пациентов со СМА на фоне применения патогенетической терапии.

2 этап: проведена оценка эффективности патогенетической терапии. Проведена оценка функциональных показателей пациентов со СМА в динамике: анализ объема восьми крупных моторных навыков по ВОЗ (Таблица 4); оценка в динамике по функциональным моторным шкалам в зависимости от возраста и функционального класса (Таблица 3); оценка смены функционального класса (Таблица 4).

3 этап: проведена оценка предикторов, влияющих на эффективность терапии. В качестве потенциальных предикторов, влияющих на эффективность патогенетической терапии рассматривались: возраст дебюта, время от дебюта заболевания до старта патогенетической терапии, число копий гена *SMN2*.

4 этап: проведена оценка влияния патогенетической терапии на соматический и неврологический статус пациентов со СМА в динамике. Проведена оценка физического развития. Оценены когнитивная, эмоциональная, коммуникативная, эмоциональная сферы. Проанализированы бульбарные, дыхательные, ортопедические проявления заболевания в динамике.

5 этап: выявлена и проанализирована группа пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию.

2.4. Клиническое обследование

Диагноз подтверждался молекулярно-генетическим методом при выявлении симптом СМА методом ПЦР в реальном времени (качественная или количественная) и методом MLPA. Качественная ПЦР в реальном времени применялся, как основной метод расширенного неонатального скрининга на СМА. Всем детям определено число копий генов *SMN1* и *SMN2*. Одному ребенку проведен поиск патогенных вариантов методом секвенирования нового поколения (NGS) с подтверждением выявленной мутации секвенирования по Сэнгеру.

Клиническое обследование включало сбор жалоб и данных анамнеза: схема лечения до патогенетической терапии, число и тяжесть нежелательных явлений, связанных с патогенетической терапией. Оценивалось количество респираторных событий за прошедший год: количество документально подтвержденных пневмоний любой этиологии, бронхитов или наличие ателектазов, числа госпитализаций для лечения сопутствующей патологии, экстренных госпитализаций, в том числе в отделение реанимации интенсивной терапии, длительность (часов в сутки) нахождения на ИВЛ/НИВЛ, использование откашливателя. Дополнительно оценивалось проводилось ли хирургическое вмешательство, частота переломов длинных трубчатых костей скелета, частота и объем проведения профессиональной двигательной реабилитации (физическая терапия).

Проводилась оценка соматического статуса. Оценка физического развития: оценка антропометрических показателей: рост, вес, окружность головы и груди, оценка ИМТ. Состояние питания оценивалось с применением сигмального метода, основанного на расчёте индекса Z-score — показателя, отражающего количество стандартных отклонений, на которое исследуемое значение отличается от медианы референсной популяции. В качестве расчетного показателя использовался индекс массы тела (ИМТ) — антропометрический параметр, характеризующий соотношение массы тела к росту. Для оценки состояния питания использовалось соотношение ИМТ к возрасту и рост к возрасту. Расчет Z-score в зависимости от возраста осуществлялся с использованием программ WHO Anthro (для детей до 5 лет, согласно стандартам роста WHO Child Growth Standards, 2006 года) и WHO AnthroPlus (для детей от 5 до 19 лет, согласно WHO Growth Reference, 2007 года), доступных на официальном сайте ВОЗ (www.who.int).

Проводился неврологический осмотр с оценкой неврологического статуса, с оценка бульбарной функции (оценка глотания, статус кормления - через рот\зонд\гастростома), оценкой деформаций скелета (контрактуры, наличие сколиоза), наличие симптомов хронической дыхательной недостаточности (ХДН) таких как: частоты дыхания, использование вспомогательной дыхательной мускулатуры, парадоксальное дыхание.

Для оценки когнитивных функций и ключевых областей развития пациентов использовалась методика Developmental Profile-3 (DP-3) (Alpern G.D., 2009). Сфера развития (далее – субшкалы), которые оценивает методика DP-3:

1. Физическое развитие (двигательные навыки, моторика, координация, сенсорные навыки).
2. Адаптивное поведение (навыки самообслуживания, самостоятельность).
3. Социально-эмоциональное развитие (взаимодействие с окружающими, управление эмоциями).
4. Когнитивное развитие (мышление, память, решение задач).
5. Коммуникация (речь, понимание языка, невербальное общение).

При оценке по субшкалам DP3 более высокий балл соответствовал худшей оценке (1 – «много выше среднего», 2 – «выше среднего», 3 – «средний уровень», 4 – «ниже среднего», 5 – «отставание»). Для оценки использовались стандартизованные таблицы для разных возрастов опросника DP-3. Шкала используется для возраста от 0 до 12 лет включительно.

2.5. Инструментальные методы исследования

1. Клинические анализы: общий анализ крови, общий анализ мочи, кислотно-щелочное состояние крови, биохимический анализ крови, включая электролиты и уровень кальция в крови, коагулограмма, тропонин I, гормональный профиль, уровень цистатина C, уровень 25(OH)D, исследование газов кровь;
2. У пациентов СМА 1 типа проводилось стимуляционная ЭНМГ в динамике;
3. ЭКГ, Суточное Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ночная пульсоксиметрия;
4. Ультразвуковые методы исследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, эхокардиографическое исследование сердца;
- 5.Spirometria проводилась детям при достижении пятилетнего возраста. В оценку были взяты два основных показателя спирометрии: функциональная жизненная емкость

лёгких (ФЖЕЛ, англ. – FVC, functional vital capacity) и пиковая объемная скорость выдоха (ПОС, англ. – PEF, peak expiratory flow);

6. Для оценки наличия деформаций позвоночного столба проводилась рентгенография позвоночника в одной или двух проекциях (прямая и боковая);
7. Состояние тазобедренных суставов оценивалось при проведении рентгенографии с планиметрией в прямой проекции;
8. С 6 лет денситометрия с оценкой костной ткани;
9. Проводилось консультирование у специалистов по показаниям: ортопеда, пульмонолога, кардиолога, гастроэнтеролога, диетолога, эндокринолога, реаниматолога, реабилитолога, логопеда, психолога.

2.6. Критерии недостаточного ответа на патогенетическую терапию

Критерием недостаточного ответа на патогенетическую терапию, являлось наличие хотя бы одного из предложенных моторных, бульбарных или респираторных событий при оценке пациента с интервалом в 12 месяцев (Таблица 6).

Таблица 6 - Критерии недостаточного ответа на патогенетическую терапию Артемьева и соавт. (2023) в модификации

Критерии	Значение	
Моторные события	CHOP INTEND	Снижение >4 баллов
	HINE-2	Снижение >1 балла (исключая пункт шкалы: «сознательный захват»)
	HFMSE	Снижение >3 баллов
	RULM	Снижение >2 баллов
	MFM	Снижение >3%
	6MWT	Снижение >30 метров
	Моторные навыки (по ВОЗ)	Утрата ≥1 моторного навыка
	Функциональный класс	Снижение ≥1 уровень
Бульбарные события	Глотание	Утрата функции глотания, потребовавшая перевода ребенка на зондовое энтеральное (гастростома/назогастральный зонд) питание (более чем на период острого инфекционного заболевания)

Продолжение Таблицы 6

Респираторные события	Объем использования ИВЛ (без связи с острыми респираторными событиями)	Увеличение потребности в респираторной поддержке в течение суток с 0 до 16 часов, у ранее не использовавших ее, или до ≥ 16 часов/сутки*
	Хроническая дыхательная недостаточность	Увеличение степени ≥ 1
	Число респираторных событий (пневмония/острый бронхит/атеэктаз)	Увеличение общего числа респираторных событий >1

*Необходимость использования ИВЛ или НИВЛ в течение минимум 16 часов в день и в течение минимум 14 непрерывных дней при отсутствии острого обратимого заболевания или в периоде операции.

Выбор критериев сделан на основании консенсуса в отношении ГЗТ для лечения СМА (версия № 2) (Артемьева С.Б. и соавт., 2023) в модификации. Критерии дополнены исходя из клинически значимого ответа по каждой из моторных шкал [111, 112, 162, 197, 198]. Дополнительно включены критерии: потеря функции глотания, потеря хотя бы одного из крупных моторных навыков (по критериям ВОЗ, Таблица 4) и смену функционального класса на более низкий.

2.7. Статистический анализ

Статистический анализ проводился с применением программного пакета SPSS Statistics версии 27.0 (IBM, США).

Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$ (в случае апостериорных попарных сравнений – при скорректированном уровне значимости $p_{adj} < 0,05$). Тип распределения количественных переменных оценивался путем анализа частотных гистограмм, а также с помощью критерия Колмогорова-Смирнова.

Для описания количественных переменных с нормальным распределением использовались среднее и среднеквадратичное отклонение. Если распределение не соответствовало нормальному, для описания использовались медиана и квартили. В некоторых случаях для количественных переменных дополнительно указывался диапазон значений. Для описания ранговых и категориальных переменных использовались абсолютная и относительная частота (доля).

Для сравнения двух несвязанных групп по количественным переменным с нормальным распределением применялся Т-тест для несвязанных совокупностей. Для сравнения более

двух групп по количественным переменным с нормальным распределением использовался дисперсионный анализ (ANOVA). В случае выявления значимых различий между группами в целом проводились апостериорные попарные сравнения (с поправкой на множественные сравнения методом Бонферрони или Т3 Даннета).

Для сравнения двух несвязанных групп по количественным переменным с ненормальным распределением и ранговым переменным применялся тест Манна-Уитни. Для сравнения более двух групп по количественным переменным с ненормальным распределением и ранговым переменным использовался тест Краскела-Уоллиса. В случае выявления значимых различий между группами в целом проводились апостериорные попарные сравнения (с поправкой на множественные сравнения методом Бонферрони).

Для сравнения несвязанных групп по категориальным переменным использовался тест Хи-квадрат Пирсона, а при наличии ограничений к его применению – точный критерий Фишера. При сравнении более двух групп в случае выявления значимых различий между группами в целом проводились апостериорные попарные сравнения (с поправкой на множественные сравнения методом Бонферрони).

Для оценки временной динамики проводилось сравнение связанных групп. При проведении анализа учитывались данные пациентов, имевших оценку показателя в обеих точках из сравниваемой пары.

Для сравнения двух связанных групп по количественным переменным с нормальным распределением применялся Т-тест для связанных совокупностей. Для по количественным переменным с ненормальным распределением и ранговым переменным использовался тест Вилкоксона. Для сравнения по категориальным переменным применялся тест МакНемара.

Для оценки связей между количественными переменными проводился корреляционный анализ Спирмена (поскольку во всех случаях как минимум одна из пары переменных имела ненормальное распределение или была ранговой).

Предикторы улучшения ФК отбирались методом бинарной логистической регрессии с последовательным подбором предикторов по Вальду. Для определения пороговых значений отобранных количественных предикторов дополнительно проводился ROC-анализ. В качестве порогового рассматривали значение с максимальным индексом Йодена.

Бессобытийную выживаемость оценивали с использованием метода Каплана-Майера. Сравнение кривых выживаемости между группами проводили с использованием лог-рангового критерия. В качестве конечной точки использовалась комбинированная точка: летальный исход и/или необходимость ИВЛ (интубация, трахеостомия) либо НИВЛ ≥ 16 часов в сутки в течение не менее 14 непрерывных дней при отсутствии острого обратимого заболевания и вне периоперационного периода).

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СМА

3.1. Бессобытийная выживаемость пациентов со СМА

В исследовании представлены данные о выживаемости пациентов в разных группах. В качестве конечной точки использовалась комбинированная точка: летальный исход и/или необходимость ИВЛ (интубация, трахеостомия) либо НИВЛ ≥ 16 часов в сутки в течение не менее 14 непрерывных дней при отсутствии острого обратимого заболевания и вне периоперационного периода). Все выявленные события произошли в группе СМА 1. В группах СМА 2, СМА 3 и пред-СМА событий не зарегистрировано. Медиана возраста наступления события в группе СМА 1 - 4 [3; 6] месяца. Данные о выживаемости представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели выживаемости для комбинированной конечной точки

Тип СМА	Период наблюдения, мес.*	Общее число участников	Число лиц наступлением события	Число лиц без наступления события на момент последнего наблюдения
СМА 1	1-133	59	6/59 (10,2%)	53/59 (89,8%)
СМА 2	15-203	52	0/52 (0,0%)	52/52 (100%)
СМА 3	68-213	32	0/32 (0,0%)	32/32 (100%)
Пред-СМА	11-27	6	0/6 (0,0%)	6/6 (100%)

* От рождения до наступления события (летальный исход / ИВЛ / НИВЛ ≥ 16 ч/сутки) или окончания наблюдения (мес.)

Летальный исход зарегистрирован у 1 ребенка со СМА 1 типа. Он произошел через 2 года и 2 месяца после начала патогенетической терапии в возрасте 34 месяцев. У пациента произошла остановка сердца на фоне ДН, связанной с основным заболеванием. Необходимость в постоянной вентиляции легких (ИВЛ/НИВЛ ≥ 16 часов в сутки в течение не менее 14 непрерывных дней при отсутствии острого обратимого заболевания и вне периоперационного периода) зарегистрирована у 5 детей в группе СМА 1: у 3-х детей установлена трахеостома с постоянной ИВЛ; у 2-х детей постоянная НИВЛ. В этих 5 случаях, событие впервые возникло до начала патогенетической терапии в возрасте от 1 до 6 месяцев. Впоследствии 4 из 5 пациента на фоне применения патогенетической терапии переведены с постоянной вентиляции на использование НИВЛ менее 16 часов в сутки (ночная вентиляция НИВЛ менее 16 часов в сутки, в среднем до 10-12 часов в сутки), и только один остается

стабильно на вентиляции НИВЛ ≥ 16 часов в сутки на протяжении всего исследования. Несмотря на то, что у 4 из 5 детей на фоне лечения уменьшен объем респираторной поддержки, они оставлены "достигшими конечной точки" в анализе исходов. Данные о пациентах представлены в таблице 8. Все дети, у кого произошли события, были с двумя копиями гена *SMN2*.

Таблица 8 - Характеристика пациентов достигших конечной точки (летальный исход и/или необходимость ИВЛ (интубация, трахеостомия) либо НИВЛ ≥ 16 часов в сутки в течение не менее 14 непрерывных дней при отсутствии острого обратимого заболевания и вне периоперационного периода)

Информация об участниках с наличием события						
Пациент №	1	2	3	4	5	6
Пол	муж.	жен.	муж.	муж.	муж.	жен.
Число копий гена <i>SMN2</i>	2	2	2	2	2	2
Тип СМА	CMA 1	CMA 1	CMA 1	CMA 1	CMA 1	CMA 1
ФК на момент начала терапии (визит 0.0)	«лежачий»	«лежачий»	«лежачий»	«лежачий»	«лежачий»	«лежачий»
Возраст дебюта, мес.	0	0	1	1	0	1
Возраст начала терапии, мес.	1	8	4	7	18	7
Время от дебюта до терапии, мес.	1	8	3	6	18	6
Тип события	ИВЛ ≥ 16 часов	НИВЛ ≥ 16 часов	ИВЛ ≥ 16 часов	ИВЛ ≥ 16 часов	НИВЛ ≥ 16 часов	смерть
Возраст наступления события, мес.	1	3	3	4	6	34
	Me [Q1; Q3] = 4 [3; 6], min – max = 1 – 34					

Лог-ранговый критерий для сравнения СМА 1, СМА 2 и СМА 3: $p = 0,021$ (типы СМА различаются по событийности). Кривые Каплана-Майера представлены на рисунке 6.

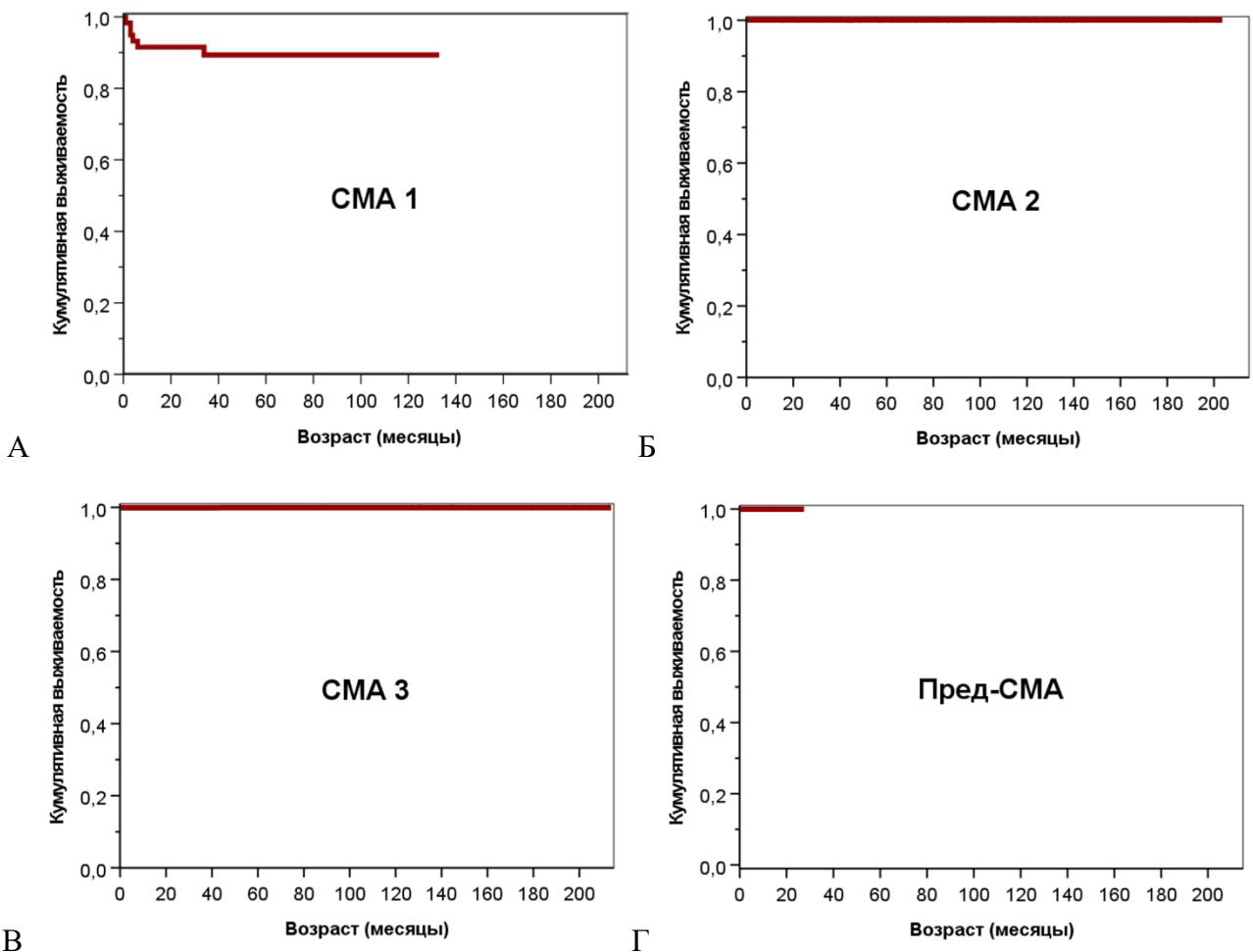


Рисунок 6 - Кривые Каплана-Майера для СМА 1 (А), СМА 2 (Б), СМА 3 (В), Пред-СМА (Г). Вероятность недостижения комбинированной конечной точки (летальный исход и/или необходимость ИВЛ (интубация, трахеостомия) либо НИВЛ ≥ 16 часов в сутки в течение не менее 14 непрерывных дней при отсутствии острого обратимого заболевания и вне периоперационного периода) с увеличением возраста по группам СМА

3.2. Группа СМА 1: оценка функциональных показателей на фоне применения патогенетической терапии

3.2.1. Характеристика пациентов группы СМА 1

Полная характеристика группы СМА 1 ФК «лежачие» ($n=59$) представлена в таблице 5 (Глава 2.2.). При неврологическом осмотре пациентов в группе СМА 1 клиническая картина пациентов соответствовала СМА 1 типа. Возраст дебюта составил 3,0 [1,0; 4,0] месяца, никто из детей не достиг навыка самостоятельного сидения без опоры 10 и более секунд согласно критериям ВОЗ. На старте терапии все пациенты отнесены к ФК «лежачие». Отмечалась диффузная мышечная гипотония у всех пациентов, резко сниженные движения и мышечная

сила в верхних и нижних конечностях, отсутствие сухожильных рефлексов. Тремор выявлен у 26/57 (46,6%) пациентов, фасцикуляции языка у 50/57 (87,7%).

Все дети получили различный вид патогенетической терапии (Рисунок 7). Медиана возраста на момент инициации терапии 9,0 [5,0;18,0] месяцев. Медиана времени от дебюта заболевания до начала патогенетической терапии составила 6,0 [3,0; 13,0] месяцев.

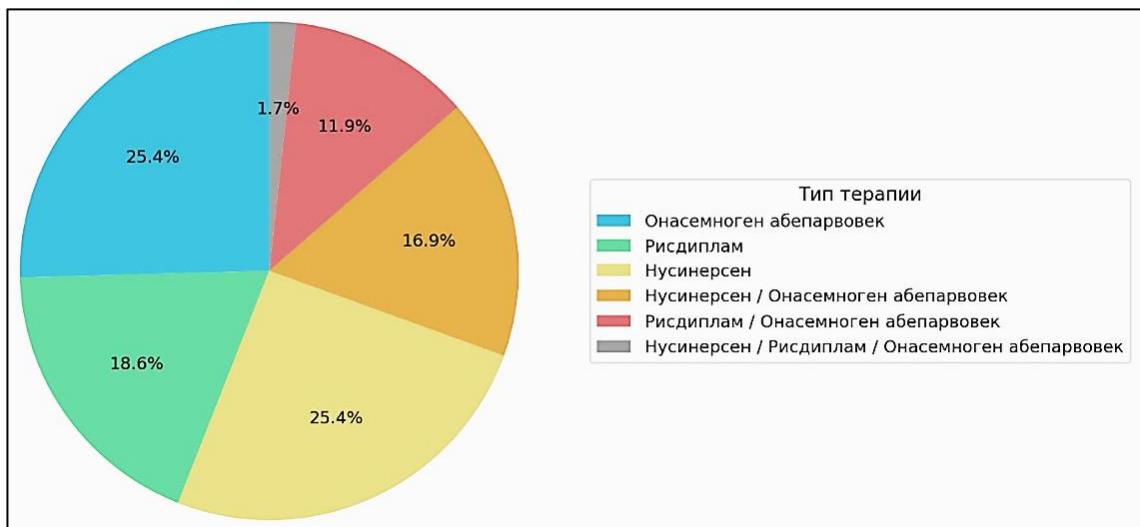


Рисунок 7 - Типы патогенетической терапии в группе СМА 1

При тестировании пациентов по двигательным шкалам все пациенты в группе СМА 1, несмотря на единый ФК («лежачий») в при включении в исследование были разделены на две подгруппы: подгруппа № 1 – пациенты, которые на всём периоде наблюдения протестированы по одним и тем же шкалам (CHOP INTEND и HINE-2) и подгруппа № 2 – те, кто сменил полностью или дополнил новыми исходную батарею шкал (дополнительно HFMSE, MFM-32, RULM).

В подгруппу № 1 вошло 36 участников из группы СМА 1, а в подгруппу № 2 вошло 23. Характеристика подгрупп №1 и № 2 представлена в таблице 9.

Таблица 9 - Характеристика подгрупп №1 и №2 из группы СМА 1 ФК «лежачий».

Характеристика подгруппы		№ 1	№2	Уровень значимости для различий между типами течения (p)
Число участников, n		36	23	-
Число копий гена SMN2	2, n (%)	26 (72,2%)	8 (34,8%)	p = 0,003
	3, n (%)	10 (27,8%)	13 (56,5%)	
	4, n (%)	0 (0,0%)	2 (8,7%)	
Возраст дебюта, Ме [Q1; Q3], мес.		1,5 [1,0; 3,0]	4,0 [2,0; 5,0]	p <0,001
Возраст начала терапии, Ме [Q1; Q3], мес.		6,0 [4,0; 15,0]	12,0 [9,0; 18,0]	p = 0,024
Время от дебюта до начала терапии, Ме [Q1; Q3], мес.		5,0 [3,0; 13,5]	8,0 [5,0; 13,0]	p = 0,060
Тип терапии	ОА, n (%)	9 (25,0%)	6 (26,1%)	p = 0,013
	РД, n (%)	11 (30,6%)	0 (0,0%)	
	НС, n (%)	8 (22,2%)	7 (30,4%)	
	НС → ОА, n (%)	3 (8,3%)	7 (30,4%)	
	РД → ОА, n (%)	4 (11,1%)	3 (13,0%)	
	НС → РД → ОА, n (%)	1 (2,8%)	0 (0,0%)	

Дети между подгруппами №1 и №2 СМА 1 значимо отличались по числу копий гена *SMN2*, возрасту дебюта и возрасту начала терапии ($p \leq 0,024$). Во второй подгруппе детей с 3 копиями гена *SMN2* было 13 (56,5%) и 2 (8,7%) ребенка с 4 копиями гена *SMN2* ($p=0,003$). Возраст дебюта 4,0 [2,0;5,0] против 1,5 [1,0; 3,0] месяцев в первой подгруппе ($p \leq 0,001$). Разница во времени от дебюта до старта терапии в этих подгруппах статистически не значима.

Все дети подгруппе №2 улучшили свой ФК до «сидячий» в ходе наблюдения, в отличии от подгруппы № 1, где изменение ФК произошло только у половины участников 19/36 (52,8%).

3.2.2. Динамика моторных навыков в группе СМА 1

В качестве оценки эффективности проводимой патогенетической терапии в динамике (в точках 0.0 - 3.0) проводилась оценка шести крупных моторных навыков на всех визитах согласно критериям ВОЗ, дополнительно оценивалось наличие навыка «удержания головы в вертикальном положении» и «перевороты» ($n=59$).

На начальном этапе обследования, перед стартом патогенетической терапии, 21/59 (35,6%) детей могли удерживать голову. К конечной точке наблюдения (3.0) удержание головы было зафиксировано у 33/40 (82,5%). Количество способных переворачиваться к концу периода наблюдения увеличилось с 1/59 (1,7%) в точке 0.0 до 27/40 (67,5%). Ни один ребенок при первом осмотре не демонстрировал навык сидения без опоры, однако к конечной точке (3.0) этот навык развился у 30/40 (75%) пациентов. Ползание на четвереньках, стояние с поддержкой и ходьба с поддержкой на визите 0.0 в этой группе пациентов не отмечены. К конечной точке наблюдения 4/40 (10,0%) ребенка могли ползать на четвереньках, 6/40 (15,0%) могли стоять с поддержкой и 3/40 (7,5%) могли ходить с поддержкой. Самостоятельное стояние и ходьба не были зарегистрированы ни у одного ребенка на протяжении всего периода наблюдения. Описание моторных навыков у детей в группе СМА 1 ФК «лежачий» в динамике представлено на рисунке 8.

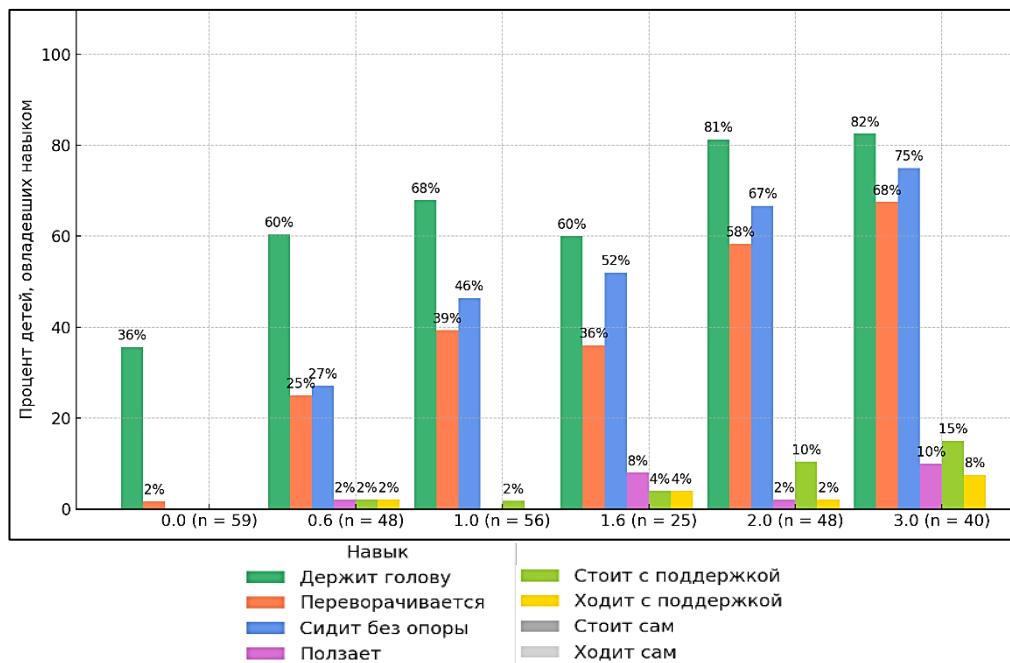


Рисунок 8 - Процент детей в группе СМА 1 ФК «лежачий», овладевших крупными моторными навыками. На оси X отображен процент детей, овладевших навыками, а на оси Y — название визита (от 0.0 до 3.0), n - количество обследованных детей на каждом из визитов

Число моторных навыков определено для каждого визита, медиана значений отражена на рисунке 9. На начальном этапе патогенетической терапии медиана числа моторных навыков у 59 детей в группе СМА 1 составила 0 [0;1] (диапазон 0–2). Улучшение отмечалось начиная с визита 0.6, достигая максимума в конечной точке обследования 6 [2–3] (диапазон 1–6) (n=40). Во всех точках после начала терапии (0.6–3.0) наблюдалось статистически значимое увеличение «числа моторных навыков» по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$ для всех сравнений) и между точками наблюдения на фоне лечения ($p \leq 0,034$).

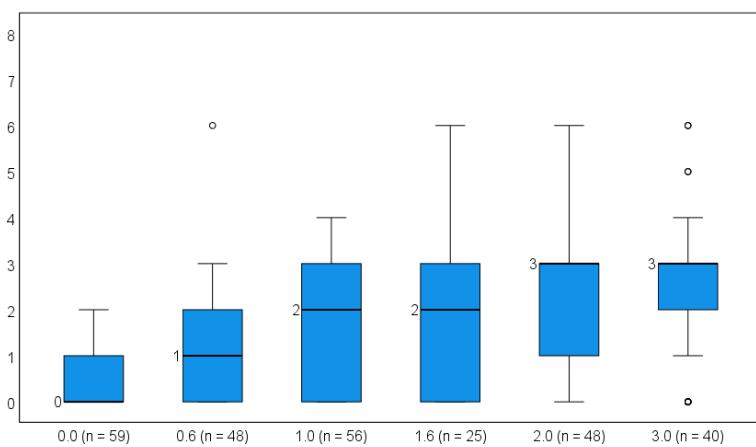


Рисунок 9 - Число моторных навыков в группе СМА 1 ФК «лежачий». На оси X отображено число моторных навыков, а на оси Y — название визита (от 0.0 до 3.0) и количество обследованных детей на каждом из визитов

Изменение «числа моторных навыков» привело к смене ФК на более высокий «сидячий» по мере приобретения навыка самостоятельного сидения без поддержки 10 и более секунд у «лежачих» пациентов согласно критериям ВОЗ. При наблюдении в динамике во всех точках после начала терапии (0.6–3.0) наблюдалось значимое улучшение ФК по сравнению с исходным ($p <0,001$ для всех сравнений). На завершающем этапе 3.0 лишь 10/40 (25,0%) оставались в ФК «лежачий», тогда как 30/40 (75,0%) устойчиво удерживали положение сидя без опоры 10 и более секунд. Кроме того, в точках 1.0-3.0 отмечалось значимое улучшение ФК по сравнению с точкой 0.6 ($p \leq 0,005$), а в точках 1.6–3.0 – значимое улучшение ФК по сравнению с точкой 1.0 ($p \leq 0,046$). При этом различия более поздних точек между собой (2.0–1.6, 3.0–1.6, 3.0–2.0) не достигли статистической значимости. Динамика отражает прогрессирующее снижение доли детей, относящихся к ФК «лежачий» и рост ФК «сидячий» ($p <0,001$), что свидетельствует о смене ФК в рамках наблюдаемой терапии (Рисунок 10).

Всего улучшение ФК произошло у 42/59 (71,2%) пациентов в группе СМА 1 ФК «лежачий» в разные сроки от начала терапии. Во всех временных точках отсутствовали случаи самостоятельной ходьбы.

Корреляционный анализ. Проведен корреляционный анализ числа моторных навыков в группах с возрастом дебюта, числом копий гена *SMN2*, временем от дебюта до старта терапии. В группе СМА 1 ФК «лежачий» число моторных навыков статистически значимо прямо коррелирует с числом копий гена *SMN2* ($r = 0,379$, $p <0,001$) и возрастом дебюта ($r = 0,428$, $p <0,001$), тогда как связь с временем до начала терапии оказалась не значимой.

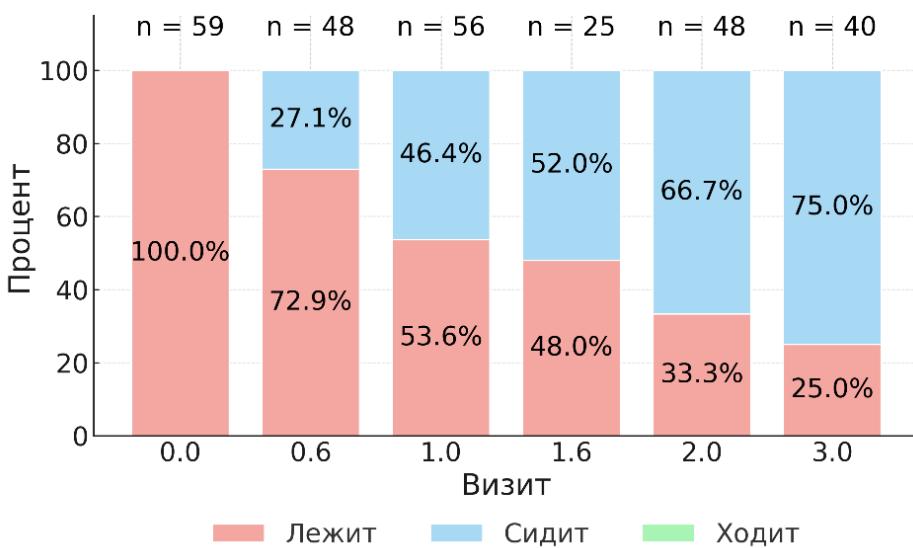


Рисунок 10 - Функциональный класс пациентов в группе СМА 1 в разных точках обследования

3.2.3. Динамика по функциональным шкалам в группе СМА 1

В нашем исследовании в группе СМА 1 проведена оценка моторных функций по функциональным шкалам CHOP INTEND, HINE-2, HFMSE, MFM-32 и RULM на разных этапах наблюдения (таблица 4). Выбор шкалы осуществлялся на основании возраста и ФК пациента на момент обследования.

В связи со сменой функциональных шкал у ряда пациентов по мере достижения двухлетнего возраста и изменения ФК на «сидячий», статистическая обработка данных оценки по функциональным шкалам непосредственно в точке перехода невозможна. Мы считаем, что смена батареи шкал в этом случае сама по себе является отражением значимой положительной динамики у пациентов со СМА, но с ограничением статистической обработки.

3.2.3.1. Динамика по функциональным шкалам в подгруппе №1 СМА 1 ФК «лежачий»

Характеристика подгруппы №1 представлена в таблице 9. При общем количестве 36 человек в подгруппе № 1, в каждой точке число оцененных варьировало от 31 (визиты 0.6 и 1.0) до 16 (визит 1.6). В разных точках могли быть обследованы разные дети. При расчете дельты и значимости использовались данные пациентов, оцененных в обеих точках.

На старте исследования средний балл по шкале CHOP INTEND в подгруппе №1 составил 29 ± 15 ($n=28$). При анализе полученных результатов, уже через полгода (визит 0.6) наблюдается статистически значимое увеличение балла до 37 ± 16 , дельта $+10 \pm 8$, ($p<0,001$), что свидетельствует о быстром положительном эффекте терапии ($n=31$). Анализ ежегодной динамики (дельта за год между точками) показывает, что наиболее выраженное улучшение произошло в первый год исследования $+15 \pm 8$ ($p<0,001$). Однако в точке 3.0 выявлено выраженное замедление динамики, где от старта терапии дельта составила $+23 \pm 11$ ($p<0,001$), а межгодовая динамика отсутствовала 0 ± 3 ($p=0,653$). Мы связываем данное замедление с уменьшением количества обследованных в данной точке до 14 (38,9%) пациентов и оценкой именно этих детей изначально был более низкий балл в точке 0.0, что привело к резкому снижению прироста среднего балла. Обращает на себя внимание и то, что доля детей с клинически значимым улучшением за последний год (2.0–3.0) также резко снизилась на третьем году исследования. В первый год доля детей улучшившихся на +4 балла и более составило 22/24 (91,7%), на второй год в точке 2.0 – 16/19 (84,2%) с дальнейшим резким снижением процентов улучшения к точке 3.0 всего 2/14 (14,3%) из всех обследованных. Возможно, данное снижение эффективности связано со сменой оцененных детей - разброс данных связан с оценкой разных парных точек на разных визитах и тяжестью пациентов. Из пришедших пациентов на визит, только часть могла быть взята в сравнение, поскольку в статистическую обработку брались данные пациентов, имеющие осмотр в предшествующей точке.

График оценки подгруппы №1 в группе СМА 1 ФК «лежачий» по шкале CHOP INTEND представлена на рисунке 11.

Оценка по шкале HINE-2 в подгруппе № 1 СМА 1 ФК «лежачий» также демонстрирует положительную динамику: средний балл вырос с 3 ± 4 (в точке 0.0) до $+8 \pm 5$ к конечной точке наблюдения (3.0) ($p<0,001$). Анализ ежегодной динамики выявил наибольший прирост в первый год $+5 \pm 4$ ($p<0,001$). В дальнейшем темпы снижались: $+3 \pm 4$ за период 1.0–1.6 ($p=0,007$), $+2 \pm 2$ за период 1.6–2.0 ($p<0,001$) и $+1 \pm 2$ за последний год ($p=0,023$). Это указывает на пик эффективности в первые 1–2 года с последующей стабилизацией, что схоже с оценкой по CHOP INTEND относительно сроков улучшения. Для обеих шкал надёжность статистических выводов относительно точки 3.0 ограничена сокращением числа пациентов (с 31 до 14) и, с тяжестью пациентов по основному заболеванию. Графики изменений оценки подгруппы №1 по шкале HINE-2 представлены на рисунке 12.

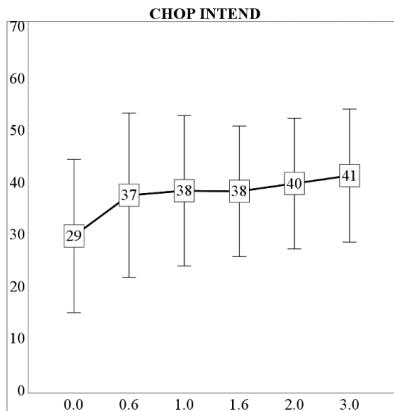


Рисунок 11 - Средний балл подгруппы №1 при оценке по шкале CHOP INTEND

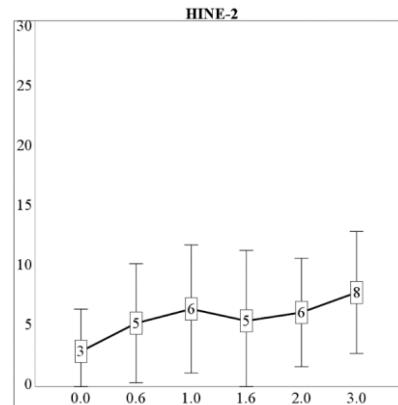


Рисунок 12 - Средний балл подгруппы №1 при оценке по шкале HINE-2

3.2.3.2. Динамика по функциональным шкалам в подгруппе №2 СМА 1 ФК «лежачий»

В подгруппу № 2 вошло 23 участника из группы СМА 1 ФК «лежачий», которые сменили или дополнили батарею функциональных моторных шкал в течение периода наблюдения при достижении возраста или смены ФК (таблица 4). Характеристика подгруппы представлена в таблице 8.

В подгруппе № 2 общее количество исследованных пациентов было 23, но в точках на визитах количество обследуемых варьировалось от 9 (в точке 1.6) до максимально 22 (в точке 1.0). Часть детей подгруппы № 2, несмотря на смену ФК на «сидячий», продолжали тестироваться по шкалам CHOP INTEND и HINE-2 до конца исследования.

При оценке по шкале CHOP INTEND в подгруппе № 2 СМА 1 ФК «лежачий» исходный уровень (0.0) составил 39 ± 10 баллов ($n=18$) (Рисунок 13). Уже на визите 0.6 наблюдается повышение балла до 44 ± 11 , что соответствует приросту в 8 ± 6 баллов от исходного показателя и сопровождается высокой статистической значимостью ($p <0,001$) ($n=17$). При дальнейшем наблюдении в течение первых двух лет во всех точках отмечается статистически значимый прирост баллов, как между точками, так и относительно исходной точки (0.0) для всех сравниваемых точек ($p <0,001$). Максимальный прирост отмечен в первый год (1.0) после терапии 13 ± 6 балла ($p <0,001$), с дальнейшим стабильным приростом во всех точках ($p <0,001$). Во временной точке 3.0, где показатель по шкале CHOP INTED достигает 60 ± 5 баллов ($n=12$), а суммарный прирост от старта составляет 23 ± 7 баллов ($p <0,001$) относительно старта терапии. Доля детей с клинически значимым улучшением по шкале CHOP INTEND (+4 балла) за последний (2.0–3.0) год резко снизилась, достигая всего 1/10

(10%) от обследованных, при этом первые точки в 1.0 и 1.6 количество улучшившихся достигало 16/17 (94%) и 7/7 (100%) соответственно. Оценка по шкале CHOP INTEND в подгруппе № 2 на рисунке 13.

Обращает на себя внимание разница оценки по шкале CHOP INTEND в двух подгруппах № 1 и № 2. Полученные данные демонстрируют различия в динамике улучшения по шкале CHOP INTEND. Выявлено, что исходный балл в подгруппе № 2 (39 ± 10) был выше, чем в подгруппе № 1 (29 ± 15), что указывает на изначально более тяжелое состояние пациентов во второй подгруппе ($p = 0,015$). К точке 1.0 обе группы достигают схожей динамики (подгруппа № 1: 15 ± 8 ; подгруппа № 2: 13 ± 6), с сохранением высокой значимости ($p < 0,001$) и с сохранением различий в среднем балле между группами ($p < 0,001$). Однако точке 3.0 в подгруппе № 1 динамика замедляется (дельта $+23 \pm 11$), а годовой прирост падает до 0 ± 3 ($p=0,653$), что контрастирует с подгруппой № 2, где балл продолжает расти до 60 ± 5 (дельта $+23 \pm 7$) при стабильном годовом приросте $+14 \pm 7$, хотя значимость снижается и не достигает достоверного уровня ($p=0,065$). Это может быть связано с уменьшением выборки в обеих группах (подгруппа № 1: $n=14$; подгруппа № 2: $n=12$), но в группе 1 сокращение пациентов более выражено (с 31 до 14 пациентов). В точке 3.0 сохраняется значимая разница в баллах между группами ($p < 0,001$).

Данные по шкале HINE-2 для подгруппы №2 СМА 1 ФК «лежачий» демонстрируют динамику улучшения состояния пациентов в течение всего трехлетнего периода наблюдения (Рисунок 14). Динамика по шкале HINE-2 представлена на рисунке 14. На старте (0.0) средний балл составил 5 ± 2 при участии 18 пациентов. К концу наблюдения в точке 3.0 годам показатель вырос до 16 ± 5 , а суммарный прирост от старта составил 12 ± 6 ($p < 0,001$) ($n=12$). Все сравнения с исходным уровнем сохраняли высокую статистическую значимость ($p < 0,001$), как и при сравнении между годовыми точками (0.0–1.0, 0.6–1.6, 1.0–2.0, 2.0–3.0) ($p \leq 0,017$). Подтверждена статистически значимая эффективность терапии на всех этапах наблюдения. Сокращение числа пациентов с 18 до 12 к точке 3.0 может ограничивать надежность данных на поздних этапах. Темпы прогресса замедлились после первого года наблюдения: годовой прирост снизился с 7 ± 4 (1.0) до 3 ± 3 (3.0), оставаясь при этом статистически значимым ($p < 0,017$). При этом разброс данных (SD) увеличился с 2 на старте до 5 к 3.0 годам, что свидетельствует о большие различия внутри группы, и требует более длительного наблюдения для оценки различий в эффективности и поиска возможных причин. Оценку такой динамике нужно давать с осторожностью, поскольку часть детей могла быть не протестирована в связи со сменой батареей шкал или неявкой, а дети, продолжающие оценку в этих точках, могли быть более слабые изначально.

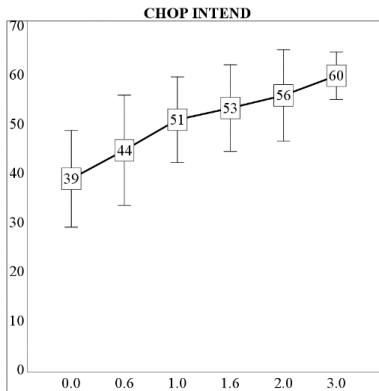


Рисунок 13 - Средний балл подгруппы №2 при оценке по шкале CHOP INTEND

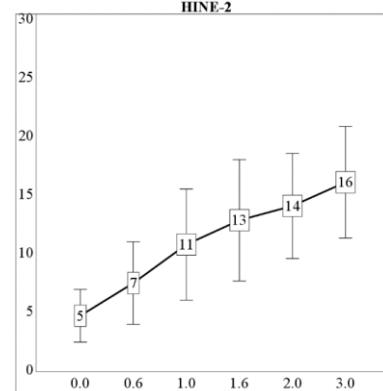


Рисунок 14 - Средний балл подгруппы №2 при оценке по шкале HINE-2

В интервале наблюдения от 0.0. до 1.0 пациенты оценивались только по шкалам CHOP INTEND и HINE-2 поскольку имели ФК «лежачие». При достижении навыка сидения для пациентов старше 2-х лет в данной подгруппе проведена смена функциональных шкал на новые (HFMSE, RULM и/или MFM-32), а у части детей дополнена к уже имеющимся CHOP INTEND и HINE-2. Поскольку протестированных на визите 0.0 в данной подгруппе по шкалам HFMSE, RULM, MFM-32 не было, дельта балла от старта не рассчитывалась.

Для подгруппы № 2 СМА 1 ФК «лежачий» динамика изменений в течение наблюдения по шкале HFMSE показывает постепенное улучшение. Первая оценка проведена в точке (1.0), средний балл составил 14 ± 11 ($n=6$), к точке 2.0 — 15 ± 6 ($n=17$), а к концу исследования 3.0 — 18 ± 7 ($n=12$). Годовой прирост на 2.0 и 3.0 визитах составил 5 ± 2 баллов. Статистической значимости достигла только разница между точками 2.0–3.0 ($p=0,010$). Это указывает на сохраняющуюся эффективность к концу наблюдения, несмотря на уменьшающуюся группу наблюдения к точке 3.0 с 17 до 12 пациентов. При этом доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения за год (+3 балла для шкалы HFMSE), в точке 2.0 достигла 2/3 (66,7%), а в точке 3.0 только 4/9 (44,4%). Динамика по шкале HFMSE показана на рисунке 15.

В подгруппе № 2 СМА 1 ФК «лежачий» оценка по шкале RULM начальный балл в точке 1.0 составил 17 ± 6 ($n=2$), но на визите 1.6 снизился до 13 ± 5 , что может быть связано с изменением состава выборки (оценены более тяжелые дети, изначально имеющие меньший балл по этой шкале) ($n=4$). В точке 2.0 средний балл оценено 8 пациентов (увеличение числа участников в два раза), при этом средний бал остался на прежнем уровне. Дельта от старта не оценена, поскольку в выборках были разные дети. К конечной точке 3.0 средний балл вырос до 19 ± 4 ($n=9$). Годовой прирост на 3.0 году составил 3 ± 2 балла, но статистической значимости не достигнуто ($p=0,076$). Это мы связываем с малым числом оцененных пациентов (от 2 до 4) и сменой оцениваемых пациентов в группе. Это указывает на потенциальную

положительную динамику, но требует осторожности в интерпретации из-за малого и разного числа участников в разных точках. Данные по динамике отражены на рисунке 16. Доля детей, достигших клинически значимого улучшения за год (+2 балла для шкалы RULM), в точке 3.0 только 50,0% (2/4). Динамика по шкале RULM показана на рисунке 16.

По шкале MFM-32 в точке 1.0 оценка составила $34,2\% \pm 8,6$ ($n=2$) и достигла $46,8\% \pm 8,1$ к концу исследования 3.0 ($n=3$). Годовой прирост на 3.0 году — $5,6 \pm 3,9$, но статистическая значимость не достигнута ($p=0,132$), что, вероятно, связано с особенностями выборки оцененных пациентов (малая группа, много единичных исследований и смена пациентов в разных оцененных точках) (Рисунок 17).

Доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения за год (+3 балла для шкалы MFM-32) в точке 3.0 - 66,7% (2/3).

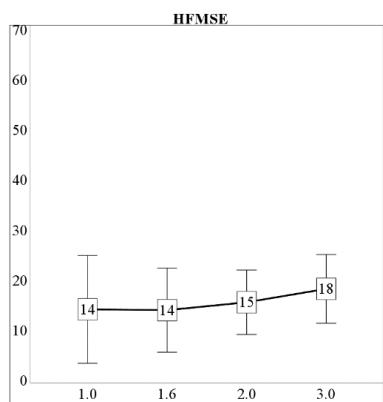


Рисунок 15 - График изменений среднего балла подгруппы №2 по шкале HFMSE

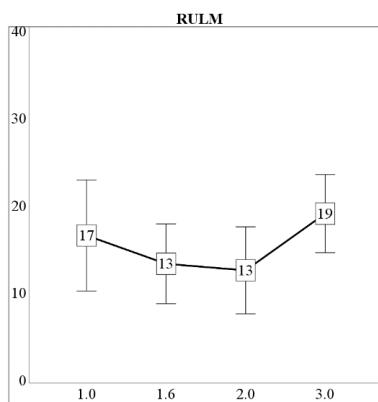


Рисунок 16 - График изменений среднего балла подгруппы №2 по шкале RULM

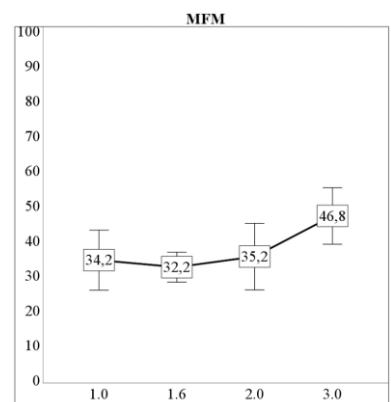


Рисунок 17 - График изменений среднего балла подгруппы №2 по шкале MFM-32

Примечание: Все графики начиная с визита 1.0

3.3. Группа СМА 2: оценка функциональных показателей на фоне применения патогенетической терапии

3.3.1. Характеристика пациентов группы СМА 2

Полная характеристики группы СМА 2 (n=52) представлены в таблице 5 (Глава 2.2.).

При неврологическом осмотре пациентов в группе СМА 2 клиническая картина пациентов соответствовала СМА 2 типа. Возраст дебюта составил 7,5 [6,0; 11,0] месяца, никто из детей не достиг навыка самостоятельной ходьбы 5 и более шагов согласно критериям ВОЗ. На старте (0.0) терапии 4 (7,7%) пациента отнесены к ФК «лежачий» и группа из 48 (92,3%) детей имела ФК «сидячий» пациент в момент инициации патогенетической терапии согласно критериям ВОЗ. Отмечалась диффузная мышечная гипотония у всех пациентов, сниженный объем движения и мышечная сила в верхних и нижних конечностях, отсутствие сухожильных рефлексов. Тремор выявлен у 29/45 (64,4%) пациентов, фасцикуляции языка у 21/45 (46,6%).

Медиана возраста на момент инициации патогенетической терапии 55,0 [22,0; 100,5] месяцев. Обращает на себя внимание медиана времени от дебюта заболевания до начала патогенетической терапии, которая составила 45,0 [14,0; 90,0] месяцев (4 года). Все дети получили различный вид патогенетической терапии (Рисунок 18).

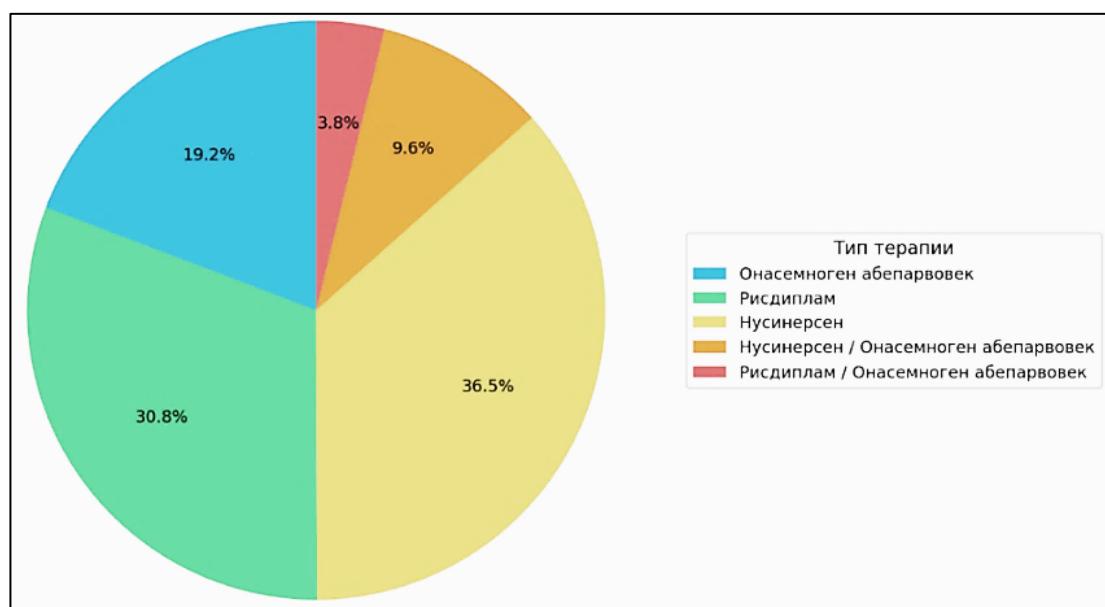


Рисунок 18 - Типы терапии в группе СМА 2

Дополнительно для оценки по моторным шкалам, учитывая, что выбор шкал осуществляется не только по ФК, но и по возрасту, вся группа СМА 2 дополнительно

разделена еще на 2 подгруппы в зависимости от возраста на момент включения в исследование (на старте терапии). Дети до двух лет и старше. В итоге, для оценки динамики по моторным шкалам выделено 3 подгруппы:

1. СМА 2 ФК «лежачие»;
2. подгруппа №1: СМА 2 ФК «сидячие» с возрастом ≤ 2 лет на старте терапии;
3. подгруппа №2: СМА 2 ФК «сидячие» с возрастом > 2 лет на старте терапии.

Группа СМА 2 ФК «лежачий» (n=4) представлена в таблице 10. Данная подгруппа представлена не большим количеством участников, поэтому сравнительный статистический анализ между участниками, учитывая маленькую выборку (n=4), не проводился.

Таблица 10 - Характеристика пациентов группы СМА 2 ФК «лежачий»

Характеристика	Пациент №1	Пациент №2	Пациент №3	Пациент №4
Число копий гена <i>SMN2</i>	3	3	3	3
Возраст дебюта, мес.	7,0	6,0	4,0	6,0
Возраст начала терапии, мес.	14,0	19,0	182,0	173,0
Время от дебюта до начала терапии, мес.	7,0	13,0	178,0	167,0
Тип терапии	НС→ОА	НС → ОА	РД	РД

По числу копий отличия в группе не наблюдалось, все дети были с 3 копиями гена *SMN2*.

Характеристика подгруппы №1 (n=14) из группы СМА 2 ФК «сидячий» (возраст ≤ 2 лет на старте терапии) и подгруппы №2 (n=34) СМА 2 ФК «сидячий» (возраст > 2 лет на старте терапии) представлена в таблице 11.

Таблица 11 - Характеристика подгрупп №1, №2 из группы СМА 2 ФК «сидячий»

Характеристика подгруппы	№ 1	№ 2	Уровень значимости для различий между типами течения (p)
Число участников, n	14	34	
Число копий гена <i>SMN2</i>	2, n (%)	2 (14,3%)	р = 0,355
	3, n (%)	12 (85,7%)	
	4, n (%)	0 (0,0%)	
Возраст дебюта, Me [Q1; Q3], мес.	8,0 [7,0; 10,0]	8,5 [6,0; 12,0]	р = 0,550

Продолжение Таблицы 11

Возраст начала терапии, Ме [Q1; Q3], мес.	19,5 [16,0; 21,0]	73,0 [55,0; 103,0]	p <0,001
Время от дебюта до начала терапии, Ме [Q1; Q3], мес.	10,0 [8,0; 14,0]	65,0 [42,0; 91,0]	p <0,001
Тип терапии	ОА, n (%)	10 (71,4%)	p <0,001
	РД, n (%)	0 (0,0%)	
	НС, n (%)	0 (0,0%)	
	НС→ ОА, n (%)	3 (21,4%)	
	РД → ОА, n (%)	1 (7,1%)	
	НС → РС→ ОА, n (%)	0 (0,0%)	

Медиана возраста дебюта в подгруппе №1 8,0 [7,0; 10,0], а время до терапии составило 8,0 [7,0; 10,0] месяцев. Преобладающий тип терапии — монотерапия ОА 10/14 (71,4%), тогда как сменивших другой вид терапии на ОА 4/10 (28,6%).

В подгруппе №2 29 (85,3%) участников имела 3 копии гена *SMN2*. Все дети имели, преимущественно, дебют заболевания до 1 года медиана возраста дебюта заболевания — 8,5 [6,0; 12,0] месяцев и поздно начатое лечение - медиана возраста начала терапии 73,0 [55,0; 103,0] месяцев. Медиана времени от дебюта до начала терапии составила 65,0 [42,0; 91,0] (5,5 лет).

При сравнении подгруппы №1 и подгруппы №2 значимые различия (p <0,001) выявлены в возрасте начала терапии (p <0,001), времени от дебюта до терапии (10,0 [8,0; 14,0] против 65,0 [42,0; 91,0] месяцев (p <0,001). По возрасту дебюта и числу копий гена *SMN2* значимых отличий не выявлено.

3.3.2. Динамика моторных навыков в группе СМА 2

В качестве оценки эффективности проводимой патогенетической терапии всем детям в группе СМА 2 (n=52), включенным в исследование, в динамике (в точках 0.0 - 3.0) проводилась оценка шести крупных моторных навыков на всех визитах согласно критериям ВОЗ и дополнительно оценивался навык «удержания головы в вертикальном положении» и «перевороты».

У детей СМА 2 ФК «лежачий» динамика «числа моторных навыков» и корреляционный анализ не оценивались, поскольку выборка ограничена малым числом пациентов (n=4). Два

пациента из четырех группы СМА 2 ФК «лежачий» сменили ФК на более высокий - один пациент на «ходячий», второй на ФК «сидячий» к концу исследования.

У детей СМА 2 ФК «сидячий» на визите 0.0 оценено 48 пациентов. Динамика моторных навыков у пациентов в группе СМА 2 ФК «сидячий» представлена на рисунке 19.

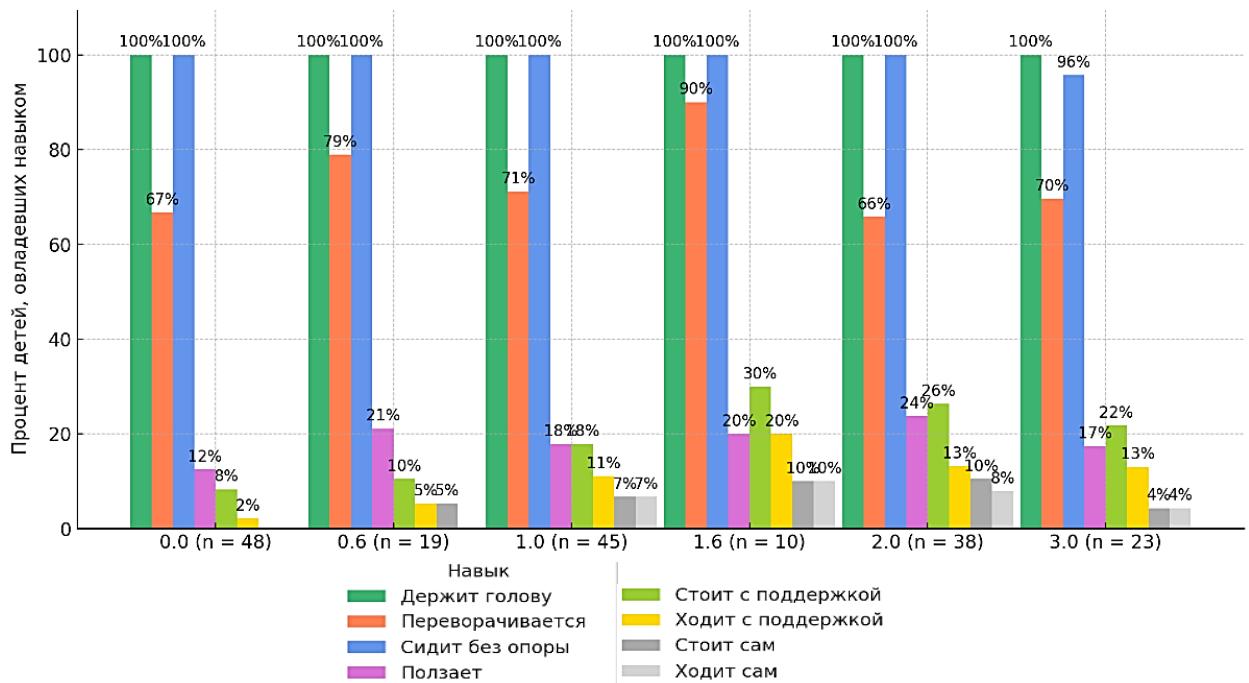


Рисунок 19 - Процент детей в группе СМА 2 ФК «сидячий», овладевших крупными моторными навыками. На оси X отображен процент детей, овладевших навыками, а на оси Y — название визита (от 0.0 до 3.0) и количество обследованных детей на каждом из визитов

В группе СМА 2 ФК «сидячие» 100% пациентов сохраняли способность удерживать голову и сидеть самостоятельно 10 и более секунд на всех этапах наблюдения. У «сидячих» пациентов отмечался незначительный прогресс в сложных навыках: ползания от 6/48 (12,5%) до 4/23 (17,4%), стояние с поддержкой — от 4/48 (8,3%) до 5/23 (21,7%), ходьба с поддержкой увеличилась с 1/48 (2,1%) до 3/23 (13,0%), самостоятельная ходьба, отсутствующая на старте, максимально до 3/38 (7,9%) на визите 2.0.

У детей из группы СМА 2 ФК «сидячий» число моторных навыков определено для каждого визита, медиана значений отражена на рисунке 20. Отмечается тенденции к увеличению числа моторных навыков по сравнению с исходным уровнем, но не везде разница достигла статистической значимости ($p = 0,059$ для точки 0.6, $p \leq 0,039$ для точек 1.0–2.0, $p = 0,088$ для точки 3.0). Медиана числа моторных навыков на всех визитах одинаковая: 3 [2; 3] на старте и визите 1.0, далее межквартальный размах увеличился и был равен [3; 4]. Максимального значения 8 диапазон достигает в точках 2.0 и 3.0.

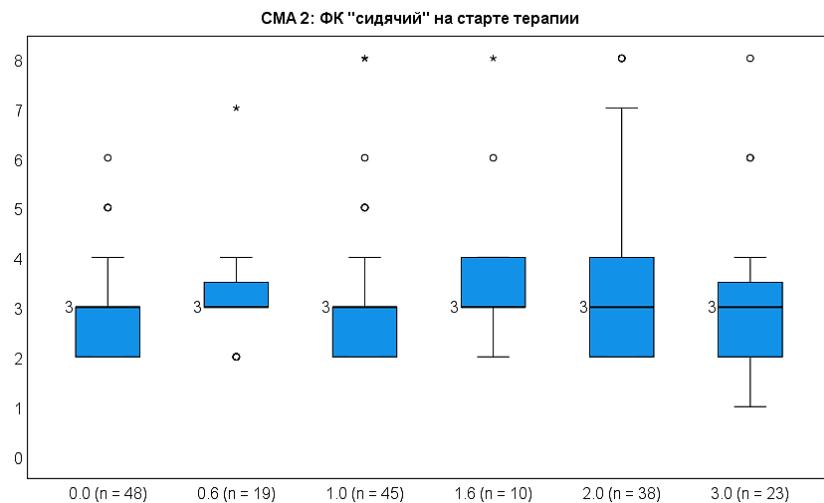


Рисунок 20 - Число моторных навыков в группе СМА 2 ФК «сидячий». На оси X отображено число моторных навыков, а на оси Y — количество обследованных детей на каждом из визитов (от 0.0 до 3.0)

В группе СМА 2 ФК «сидячий» через 3 года наблюдения 21/23 (91,3%) пациентов остались в том же ФК, 1 (4,3%) пациент ухудшился. Достиг улучшения до ФК «ходячий» на 3 году исследования 1 (4,3%) пациент. Большая часть детей оставались стабильными (Рисунок 21). У 2 из 4 исходно «лежачих» улучшение ФК произошло в первые полгода-год после начала терапии (один из двух достиг ФК «ходячий»), а у исходно «сидячих» 3/45 (6,7%) в первый год после начала терапии. Всего в группе СМА 2 достигли навыка самостоятельной ходьбы 4/52 (7,7%) пациента.

Динамика относительно старта ФК в группе СМА 2 среди «лежачих» и «сидячих» оказалась статистически не значимой. Вместе с тем следует отметить, что у «лежачих» СМА 2 мощность анализа ограничивалась малым числом пациентов ($n=4$).

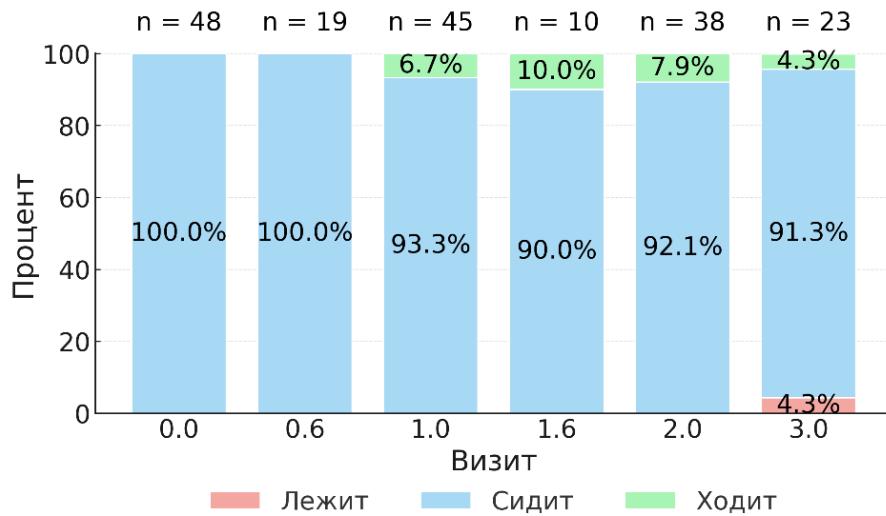


Рисунок 21 - Функциональный класс пациентов в группе СМА 2 ФК «сидячий» в разных точках обследования

Корреляционный анализ. Проведен корреляционный анализ числа моторных навыков в группах с возрастом дебюта, числом копий гена *SMN2*, временем от дебюта до старта терапии. В группе СМА 2 ФК «сидячий» число моторных навыков напрямую коррелирует с возрастом дебюта ($r = 0,334$, $p < 0,001$) чем раньше дебют, тем меньше навыков, и обратно с временем до начала терапии ($r = -0,566$, $p < 0,001$). Тенденция к связи с числом копий гена *SMN2* наблюдалась, но не достигла значимости ($r = 0,152$, $p = 0,060$).

3.3.3. Динамика по функциональным шкалам в группе СМА 2

В нашем исследовании в группе СМА 2 проведена оценка моторных функций по функциональным шкалам CHOP INTEND, HINE-2, HFMSE, MFM-32 и RULM на разных этапах наблюдения. Выбор шкалы осуществлялся на основании возраста и ФК пациента на момент обследования (таблица 4).

В группе СМА 2 ФК «лежачий» в связи с малой группой пациенты описаны индивидуально ($n=4$). В группе СМА 2 ФК «сидячий» дети оценивались отдельно по подгруппам №1 и №2 в зависимости от возраста (таблица 10).

3.3.3.1. Динамика по функциональным шкалам в группе СМА 2 ФК «лежачий»

В группе СМА 2 ФК «лежачий» ($n=4$) в связи с малой группой пациенты описаны индивидуально. Все пациенты, кроме пациента №4, были впервые протестированы через полгода после начала терапии. Пациент №4 был впервые протестирован одновременно с началом терапии.

Пациент №1. Ребенок протестирован через полгода (визит 0.6) по шкале CHOP INTEND достигнув максимума (64 балла). На втором визите 1.6 ребенок увеличил исходную оценку по шкале HINE-2 на 2 балла, и, учитывая возраст ребенка и смену ФК, к исследованию добавлены дополнительно шкалы HFMSE и RULM по которым в динамике ребенок значительно увеличил баллы к визиту 2.0 (+8 баллов и +4 балла соответственно).

Пациент №2. На визите 1.6 ребенок имел по шкалам клинически значимое улучшение CHOP INTEND (+6 баллов), HINE-2 (+3 балла) относительно старта терапии, что свидетельствует о хорошем эффекте от проводимой патогенетической терапии у данного ребенка. В дальнейшем ребёнок не тестировался.

Пациент №3. Ребенок протестирован в точках 1.0 и 2.0. Ребенок имел исходно тяжёлый двигательный статус, оценка составила 6,3% по шкале MFM-32. В динамике ребенок не достиг клинически значимого улучшения по шкале (отмечено снижение на 3,2 % за год).

Пациент №4. Ребенок имел тяжёлый функциональный статус на момент инициации терапии - 10 баллов по шкале CHOP INTEND. Ребенок достиг статистически значимого изменения по шкале CHOP INTEND (+4 балла) через два года лечения. К точке 3.0 оставался стабильным, без клинически значимого ухудшения (снижение на 2 балла).

3.3.3.2. Динамика по функциональным шкалам в группе СМА 2 ФК «сидячий», подгруппа №1

Участники подгруппы №1 были протестированы по шкалам CHOP INTEND, HINE-2 и 5 человек по шкале HFMSE и RULM (таблица 4). Поскольку протестированных на визите 0.0 в данной подгруппе по шкале RULM не было, дельта балла от старта не рассчитывалась.

По шкале CHOP INTEND на стартовой точке 0.0 было оценено 14 пациентов, но к визиту 3.0 лет оценен только 1 участник (Рисунок 22). Средний балл на старте составил 57 ± 8 , а к визиту 0.6 увеличился до 62 ± 2 , сохраняясь в диапазоне 61–63 балла на последующих этапах. Наибольший прирост баллов относительно старта (+22 балла) зафиксирован на визите 1.6, но из-за малой выборки, эти данные требуют осторожной интерпретации. Статистически значимое улучшение относительно старта отмечено только на визите 0.6 ($p = 0,040$). В течение первого года терапии средний прирост баллов составил $+8 \pm 8$, однако к визиту 2.0 динамика замедлилась до $+2 \pm 2$ баллов. Клинически значимое улучшение (+4 балла) по шкале CHOP INTEND наблюдалось у 4/5 (80%) пациентов на визите 1.0, но на поздних этапах (2.0 и 3.0) таких случаев не зарегистрировано.

По шкале HINE-2 оценено 14 пациентов в подгруппе №1 на стартовой точке (0.0), но на визите 3.0 оценен только 1 участник (Рисунок 23). Средний балл на старте составляет 15 ± 5 , с увеличением до 21 ± 6 к визиту 1.0. На визите 3.0 балл снижается до 16, мы связываем это с влиянием малой выборки. Дельта балла относительно старта демонстрирует устойчивый прирост: от $+4 \pm 3$ на визите 0.6 до $+9 \pm 3$ к точке 1.6. Статистически значимые улучшения относительно старта зафиксированы на визитах 0.6 ($p = 0,007$), 1.0 ($p = 0,010$) и 2.0 ($p < 0,001$). Дельта балла за год показывает пик прироста на 1.0 году ($+4 \pm 3$), но к визиту 2.0 динамика замедляется ($+2 \pm 2$). Значимость изменений за год подтверждена только на 1.0 году ($p = 0,010$).

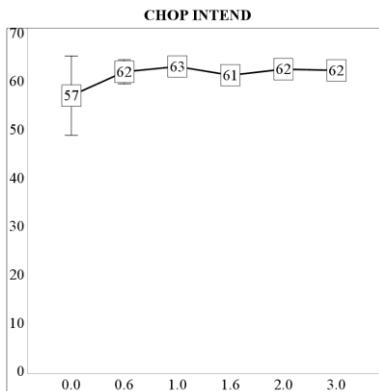


Рисунок 22 - Средний балл подгруппы №1 в группе СМА 2 при оценке по шкале CHOP INTEND

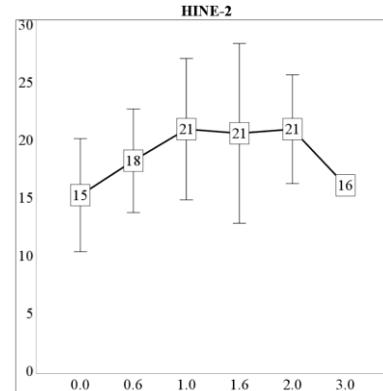


Рисунок 23 - Средний балл подгруппы №1 в группе СМА 2 при оценке по шкале HINE-2

На стартовой точке 0.0 оценено 5 пациентов по шкале HFMSE, но к визиту 3.0 остался 1 участник (Рисунок 24). Средний балл на старте составляет 31 ± 6 , достигая пика на визите 1.0 (41 ± 8), но резко снижается в точке 1.6 (29 ± 21) и к 3.0 (16 баллов), что связано с тем, что в этой точке осмотрен только один ребенок. Дельта балла относительно старта демонстрирует прирост: $+2 \pm 2$ на визите 0.6, $+6 \pm 4$ в точке 1.0 и далее $+11 \pm 5$ (2.0). Однако статистическая значимость различий между точками не достигает порога. Дельта балла за год показывает аналогичную тенденцию: максимальный прирост $+6 \pm 4$ на первом году (к точке 1.0), затем снижение до $+3$ и $+2$ баллов. Клинически значимое улучшение по шкале HFMSE (+3 балла) наблюдается у 100% пациентов из осмотренных на визитах 1.0, 1.6 и 2.0, но на визите 3.0 единственный пациент не достиг значимого улучшения.

По шкале RULM (Рисунок 25) в подгруппе № 1 на визите 1.0 протестирован 1 пациент с баллом 20.

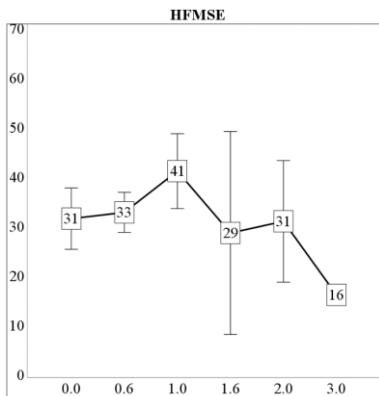


Рисунок 24 - Средний балл подгруппы №1 в группе СМА 2 при оценке по шкале HFMSE

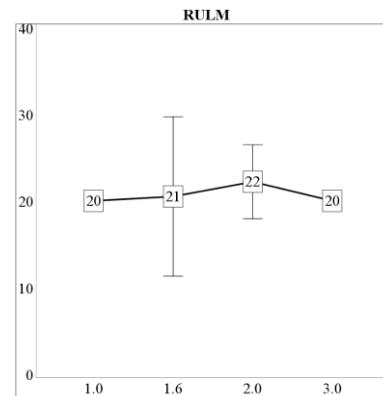


Рисунок 25 - Средний балл подгруппы №1 в группе СМА 2 при оценке по шкале RULM

На визите 1.6 – 2 пациента со средним баллом 21 ± 9 . К визиту 2.0 число пациентов увеличивается до 5, а балл достигает 22 ± 4 , демонстрируя положительную динамику. На визите 3.0 протестирован 1 пациент с баллом 20. Дельта балла за год определена только на визите 3.0 лет (+2 балла). Статистическая значимость различий между визитами не рассчитывалась. Клинически значимое улучшение по шкале RULM (+2 балла) зафиксировано у единственного пациента на визите 3.0 лет (100%).

3.3.3.3. Динамика по функциональным шкалам в группе СМА 2 ФК «сидячий», подгруппа №2

Все дети в подгруппе №2 тестировались по шкалам HFMSE и RULM, а часть детей по шкале MFM-32 ($n=7$). На рисунке 26 представлены оценка по шкале HFMSE в подгруппе №2. На стартовой точке 0.0 по шкале HFMSE оценено 16 пациентов, число участников колеблется: достигает максимума на визите 1.0 (23 человека) и снижается до 16 пациентов к точке 3.0. Средний балл на старте (0.0) составляет 15 ± 7 , постепенно увеличиваясь до 19 ± 12 на визите 3.0, при этом высокая вариабельность ($SD = 12$) указывает на значительные различия в ответах пациентов. Дельта балла относительно старта показывает прирост: от $+5 \pm 4$ на точке 0.6 с увеличением до $+7 \pm 8$ на 3.0 году. Статистически значимые улучшения относительно старта на визитах 0.6–1.6 ($p \leq 0,017$). На визитах 2.0 и 3.0 статистическая значимость не достигнута. Дельта балла за год демонстрирует наибольший прирост в первый год ($+3 \pm 4$). Клинически значимое улучшение по шкале HFMSE (+3 балла) наблюдается у 8/15 (53,3%) пациентов на визите 1.0, на визите 2.0 составляет 4/18 (22,2%), а к 3.0 достигает 4/15 (26,7%). Такие колебания могут быть связаны с неоднородностью выборки и малой группой. Результаты оценки показаны на рисунке 26.

При оценке по шкале RULM подгруппы №2 на стартовой точке 0.0 оценено 11 пациентов со средним баллом 20 ± 4 . Наибольший рост баллов относительно старта терапии 3 ± 2 наблюдается на визите 1.6, когда средний балл составил 21 ± 6 , но стандартное отклонение (SD) равное 6 указывает на высокую вариабельность данных. К визиту 3.0 число участников увеличивается до 12, а средний балл достигает 21 ± 4 , при этом минимальный прирост 1 ± 5 относительно старта терапии, а дельта за год имеет минимальное значение -1 ± 2 , что указывает на стабилизацию состояния. Статистически значимых различий по сравнению с исходными значениями в точке 0.0 и в сравнениях между годами не достигнуто. Доля пациентов с клинически значимым улучшением по шкале RULM подгруппы №2 (+2 балла) варьирует: пик на визите 1.6 - 3/5 (60,0%), минимальные значения на визитах 2.0 2/12 (16,7%) и 3.0 2/11 (18,2%). Результаты оценки показаны на рисунке 27.

На стартовой точке 4 пациента подгруппы № 2 оценено по шкале MFM-32 со средним значением $45,3 \pm 7,9$. Число участников варьирует: к визиту 3.0 достигает 7 пациентов. Средняя оценка достигает $50,0 \pm 8,0$, демонстрируя общий прирост в точке 3.0. Однако высокая вариабельность данных (например, $SD = 10,0$ на визите 2.0) указывает на значительные различия в ответах пациентов. Дельта балла относительно старта показывает постепенное увеличение: от $+4,1 \pm 3,1$ на визите 0.6 до $+9,4 \pm 5,0$ на визите 3.0. Статистически значимые улучшения относительно старта зафиксированы только на визитах 2.0 ($p = 0,037$) и 3.0 ($p = 0,033$). Дельта балла за год демонстрирует пик прироста в первый год ($+4,4 \pm 3,4$), но к 2.0 и 3.0 визитам динамика замедляется до $+0,3 \pm 4,0$ и $+1,8 \pm 3,1$ соответственно. Доля пациентов с клинически значимым улучшением по шкале MFM-32 (+3%) достигает максимума на визите 1.0 2/4 (50,0%), но снижается до 1/6 (16,7%) к 3 году (3.0). Статистически значимых различий в сравнениях между годами не достигнуто (Рисунок 28).

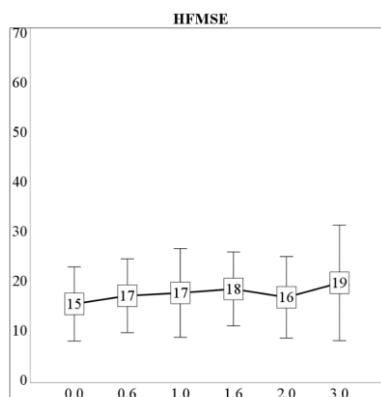


Рисунок 26 - График изменений среднего балла подгруппы №2 в группе СМА 2 по шкале HFMSE

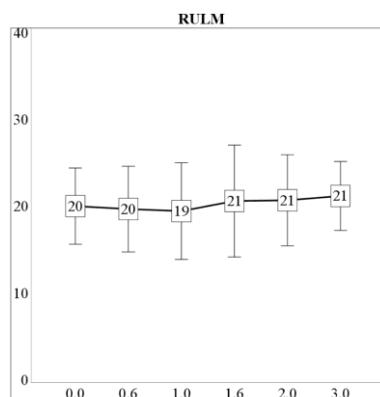


Рисунок 27 - График изменений среднего балла подгруппы №2 в группе СМА 2 по шкале RULM

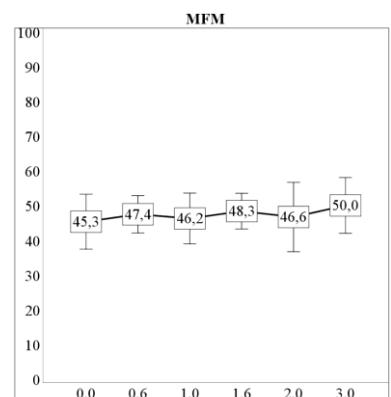


Рисунок 28 - График изменений среднего балла подгруппы №2 в группе СМА 2 по шкале MFM-32

3.4. Группа СМА 3: оценка функциональных показателей на фоне применения патогенетической терапии

3.4.1. Характеристика пациентов группы СМА 3

Полная характеристики группы СМА 3 ($n=32$) представлены в таблице 5 (Глава 2.2.).

При неврологическом осмотре пациентов в группе СМА 3 клиническая картина пациентов соответствовала СМА 3 типа. Все дети достигли навыка самостоятельной ходьбы

5 и более шагов согласно критериям ВОЗ до дебюта заболевания. Возраст дебюта составил 18,0 [12,0; 24,0] месяца. На старте (0.0) терапии 19 (59,4%) пациентов отнесены к ФК «сидячий», поскольку к моменту инициации патогенетической терапии утратили навык самостоятельного ходьбы, и 13 (40,6%) детей имели ФК «ходячий». Вся группа СМА 3 разделена на две группы по ФК на старте терапии СМА 3 ФК «сидячие» и СМА 3 ФК «ходячие».

У пациентов отмечалась мышечная гипотония, сниженные мышечной силы наиболее выраженное в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей. Сухожильные рефлексы у «сидячих» детей отсутствовали, у «ходячих» снижение сухожильных рефлексов, у 3/13 (23,1%) арефлексия нижних конечностей. Тремор выявлен у 17/27 (62,9%) пациентов, фасцикуляции языка у 7/27 (25,9%).

Все дети получили различный вид патогенетической терапии (Рисунок 29). Медиана возраста на момент инициации патогенетической терапии 114,0 [83,5; 166,5] месяцев. Медиана времени от дебюта заболевания до начала патогенетической терапии составила 100,0 [67,0; 147,5] месяцев (8 лет). На визитах 0.6 и 1.6 данные не представлены по причине отсутствия обследованных пациентов.

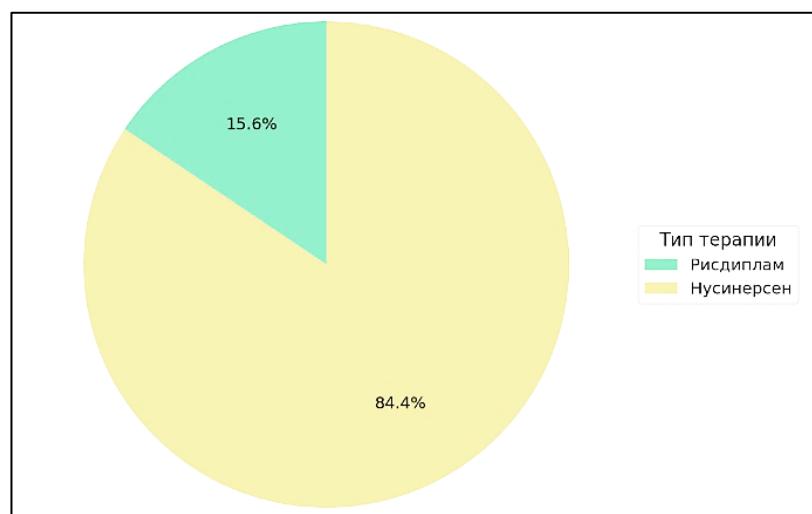


Рисунок 29 - Виды патогенетической терапии в группе СМА 3

Вместе с тем следует отметить, что в группе СМА 3 и в обеих ее подгруппах мощность анализа ограничивалась небольшим числом пациентов, а сравнение некоторых временных точек оказалось невозможным из-за недостаточного числа наблюдений.

3.4.2. Динамика моторных навыков в группе СМА 3

В качестве оценки эффективности проводимой патогенетической терапии всем детям в группе СМА 3 разделенной на ФК в динамике (в точках 0.0 - 3.0) проводилась оценка шести крупных моторных навыков согласно критериям ВОЗ и дополнительно удержание головы в вертикальном положении и перевороты на всех визитах (n=32).

Динамика моторных навыков в группе СМА 3 ФК «сидячие» (n=19) представлена на рисунке 30. Базовые навыки (удержание головы, сидение без опоры) демонстрируют 100% пациентов на всех визитах (0.0-3.0), тогда как ползание на четвереньках меняется с 4/19 (21,1%) на визите 0.0 до 3/7 (42.9%) к визиту 3.0, самостоятельная ходьба регистрируется только у 1/7 (14.3%) начиная с визита 1.0, статистически не значимо.

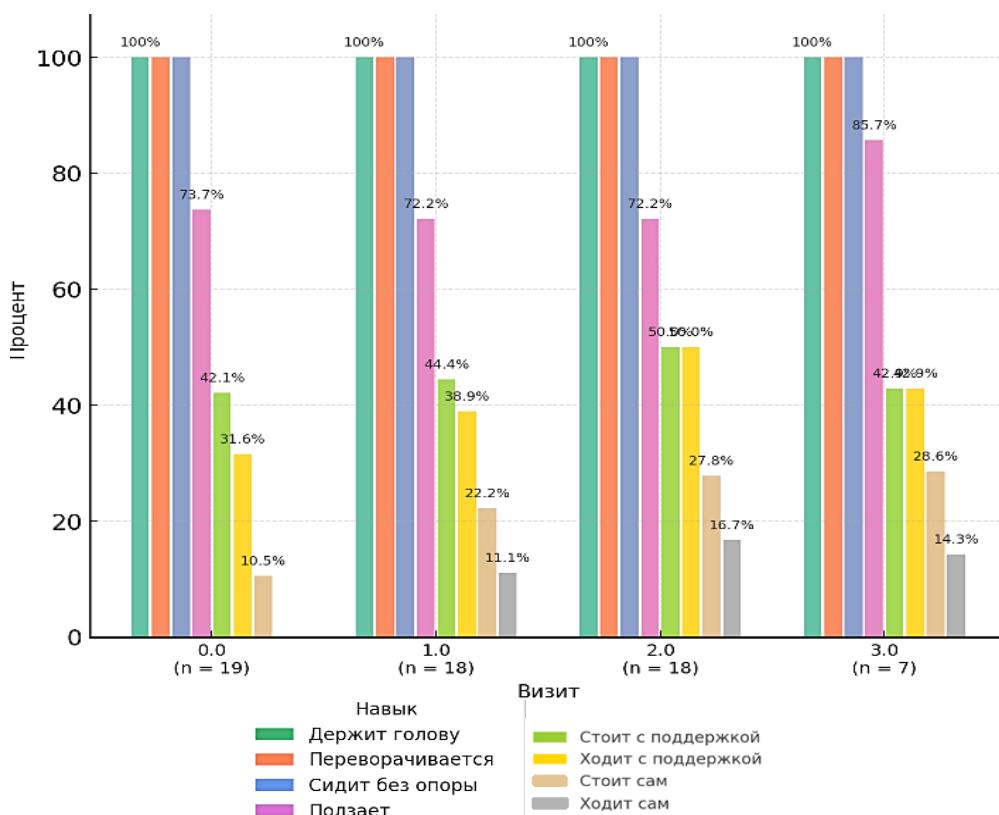


Рисунок 30 - Процент детей в группе СМА 3 ФК «сидячий», овладевших крупными моторными навыками. На оси X отображен процент детей, овладевших навыками, а на оси Y — название визита (от 0.0 до 3.0) и количество обследованных детей на каждом из визитов

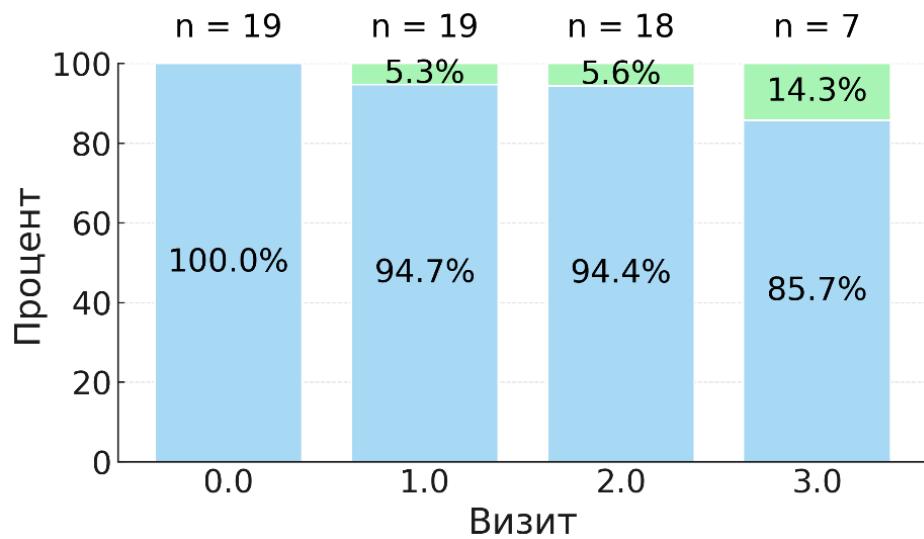
В группе СМА 3 ФК «сидячий» число обследованных снижается с 19 до 7 к визиту 3.0, медиана «числа моторных навыков» равная на всех визитах 3 [2;4] (диапазон от 2 до 8). У СМА 3 ФК «ходячий» пациентов медиана числа навыков остается максимальной 8 [8;8] (диапазон 8–8) при отсутствии вариаций. У исходно «сидячих» и «ходячих» детей в группе СМА 3 динамика числа моторных навыков оказалась статистически не значимой.

В группе СМА 3 ФК «ходячие» все пациенты 13/13 (100%) сохраняют все 8 навыков, включая самостоятельную ходьбу, на всех визитах.

Как среди всех детей со СМА 3, среди «сидячих» и «ходячих» пациентов, динамика относительно старта ФК оказалась статистически не значимой (Рисунок 31). Среди СМА 3 ФК «сидячий» 1/7 (14%) достиг навыка самостоятельной ходьбы. Улучшившийся пациент начал лечение в возрасте 34 месяцев, что значительно меньше, чем в группе без улучшения (медиана 163 месяцев), а интервал от дебюта до терапии составил лишь 22 месяца по сравнению с медианой 135,5 месяца.

Все пациенты в группе СМА 3 ФК «ходячий» имели максимально возможный ФК и в динамике оставались стабильными, без ухудшения.

А



Б

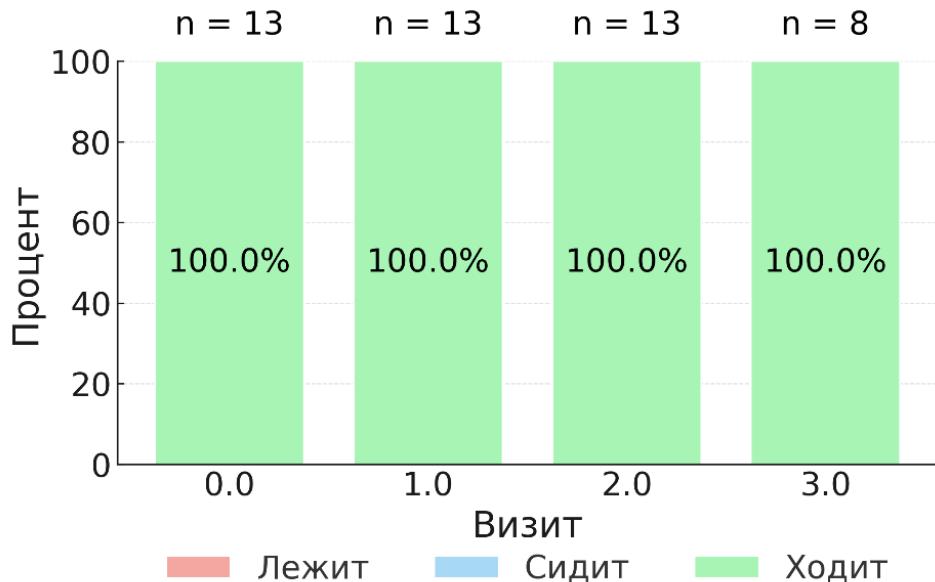


Рисунок 31 - Оценка достижения новых моторных навыков в группе СМА 3.
А. группа СМА 3 ФК «сидячие». Б. СМА 3 ФК «ходячие»

Корреляционный анализ. Проведен корреляционный анализ числа моторных навыков в группах с возрастом дебюта, числом копий гена *SMN2*, временем от дебюта до старта терапии.

У пациентов в группе СМА 3 «сидячий» число моторных навыков обратно коррелирует с временем до начала терапии ($r = -0,459$, $p < 0,001$), чем больше времени до терапии, тем меньше навыков у пациента. Связь с числом копий гена *SMN2* и возрастом дебюта связь не выявлена.

У пациентов с СМА 3 «ходячий» число моторных навыков и функциональный класс не варьировали (все случаи с максимальными значениями), поэтому соответствующие корреляционные анализы не проводились.

3.4.3. Динамика по функциональным шкалам в группе СМА 3

3.4.3.1. Динамика по функциональным шкалам в группе СМА 3 ФК «сидячий»

Динамика оценки по функциональным моторным шкалам HFMSE, RULM и MFM-32 у пациентов СМА 3 ФК «сидячий» ($n=19$) проведена на визитах (0.0–3.0). На визитах 0.6 и 1.6 данные не представлены по причине отсутствия обследованных пациентов. Выбор шкал осуществлялся в зависимости от возраста и ФК пациента (таблица 4).

Тестирование по шкале HFMSE на старте (0.0) у пациентов СМА 3 ФК «сидячий» проведено 6 пациентам (Рисунок 32). Средний балл: 27 ± 11 на первом визите, и в динамике, несмотря на увеличение количества обследованных до 14 на визите 1.0 и 12 человек на визите 2.0, оставался стабильным: 26 ± 12 и 28 ± 15 . При этом стандартное отклонение возрастает с каждым визитом с 11 до 15. Что свидетельствует о большом разбросе оценок в малой группе влияющее на резкое снижение среднего балла до 24 ± 20 . Дельта балла от старта минимальна: $+2 \pm 2$ (1.0), $+1 \pm 7$ (2.0), $+8$ (3.0), без статистической значимости. Годовые изменения также незначительны: дельта 0–2 балла и статистически не значимы. Клинически значимое улучшение (+3 балла для шкалы HFMSE) зафиксировано у 2/6 (33,3%) на 1.0, 2/12 (16,7%) на 2.0 и 1/4 (25,0%) на визите 3.0. Результаты оценки показаны на рисунке 32.

При оценке двигательных функций по шкале RULM на старте исследования (визит 0.0) было оценено 5 пациентов, на последующих визитах — 11, 14 и 5 человек соответственно (Рисунок 33). Средний балл RULM во всех визитах составил 25 с небольшими колебаниями стандартного отклонения (SD от ± 6 до ± 8). Изменения балла относительно старта (дельта) были минимальными: от 0 ± 2 до $+1$ ($p=1$). Годовые изменения балла также не показали

значимых различий. Доля пациентов с клинически значимым улучшением по шкале RULM (+2 балла): у 1 из 5 пациентов на визите 1.0, и у 1 из 4 на визите 3.0. Результаты оценки показаны на рисунке 33.

При оценке двигательных функций в группе СМА 3 ФК «сидячий» по шкале MFM-32 на старте исследования (визит 0.0) участвовало 3 пациента, на последующих визитах — 4, 3 и 1 человек соответственно (Рисунок 34). Средние значения по шкале MFM-32 варьировали: $49,9\% \pm 4,6$ (0.0), $56,7\% \pm 10,1$ (1.0), $50,3\% \pm 11,5$ (2.0) и $63,5\%$ (3.0). Дельта балла относительно старта не показали значимых различий, на визите 3.0 значение не было определено по причине отсутствия данных на визите 0.0. Годовые изменения балла показали статистически значимое снижение на визите 2.0 (-3 ± 4 , $p=0,005$), но на других визитах значимых различий не выявлено. Доля пациентов с клинически значимым улучшением (+3% для шкалы MFM-32) только 1 из 3 пациентов на визите 1.0. Результаты оценки показаны на рисунке 34.

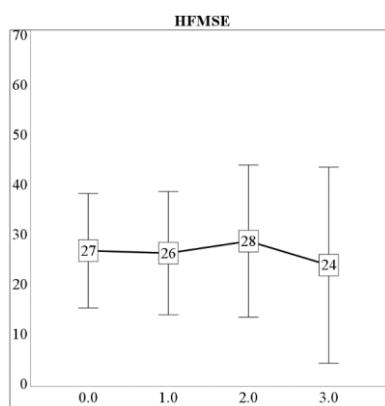


Рисунок 32 - График изменений среднего балла в группе СМА 3 ФК «сидячий» по шкале HFMSE

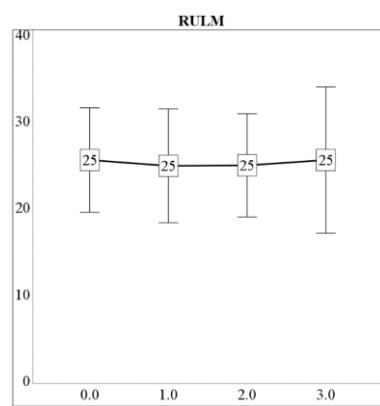


Рисунок 33 - График изменений среднего балла в группе СМА 3 ФК «сидячий» по шкале RULM

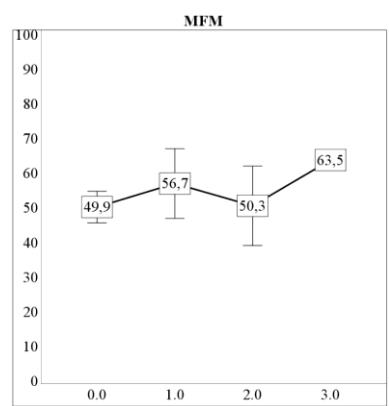


Рисунок 34 - График изменений среднего балла в группе СМА 3 ФК «сидячий» по шкале MFM32

В группе СМА 3 ФК «сидячий» единственный ребенок достиг навыка самостоятельной ходьбы. Оценка по шкале 6-MWT ему проведена дополнительно к тесту HFMSE и RULM на визитах 2.0 с результатом 183,0 метров и на визите 3.0 — 225,0 метров. Дельта балла за год между визитами составила +42,0 метра, что соответствует клинически значимому улучшению (+30 метров) у единственного пациента.

3.4.3.2. Динамика по функциональным шкалам в группе СМА 3 ФК «ходячий»

Динамика оценки по функциональным моторным шкалам в группе у пациентов СМА 3 ФК «ходячий» ($n=13$) на четырех визитах (0.0–3.0) представлена на рисунке 35. Все дети протестиированы в зависимости от возраста по двум шкалам HFMSE ($n=10$) или MFM-32 ($n=3$). Плюс при достижении 3-летнего возраста дополнительно выполнен тест 6-MWT.

Тестирование по шкале HFMSE на старте (0.0) проведено 7 пациентам. Средний балл 49 ± 10 . На последующих визитах (1.0–3.0) количество детей увеличилось до 10, средний балл вырос до 55 ± 8 , но статистически значимое улучшение относительно старта терапии отмечено только на визите 3.0: 4 ± 1 ($p=0,006$). Дельта балла за год снижалась от 4 ± 4 на визите 1.0 до 0 ± 3 на визите 3.0 и не достигла статистически значимых различий. Доля детей с клинически значимым улучшением по шкале HFMSE (+3 балла) достигала максимума на визите 2.0 у 4 из 9 обследованных в двух точках (44,4%).

По шкале MFM-32 на старте оценен 1 ребенок с результатом 88,5%, на визитах 1.0–2.0 — по 3 ребенка. На визите 3.0 оцененных не было. Средние показатели на визите 1.0 - $89,1 \pm 4,4$ на визите 2.0, $85,6 \pm 5,8$. Дельта оценки от старта снизилась с +3,2 (1.0) до -3,7 (2.0) так же, как и дельта оценки за год 3,2 и $-3,6 \pm 3,5$. Значимость различий не рассчитана из-за малой выборки. Ни у одного ребенка не зафиксировано улучшения более чем на 3%.

Тест 6-MWT выполнен 3 детям на визитах 0.0 и 3.0, на визитах 1.0. 2.0 оценены 8 пациентов (Рисунок 36). При проведении теста 6-MWT пройденная дистанция увеличилась с $322,3 \pm 44,0$ м на старте (0.0) до $354,3 \pm 177,1$ м на визите 3.0. Дельта от старта достигла 133,0 м на визите 3.0, но, учитывая малую выборку, статистической значимости не достигла. Годовая дельта варьировала $48,5 \pm 23,3$ на визите 1.0, $49,5 \pm 56,0$ на визите 2.0, и только $5,0 \pm 5,7$ на визите 3.0. Резкое снижение годовой дельты обусловлено в первую очередь снижением количества оценённых пациентов. Доля детей с улучшением (+30 м) это все пациенты на визите 1.0 ($n=3$), 3 из 5 на визите 2.0 и отсутствовала на визите 3.0 ($n=2$).

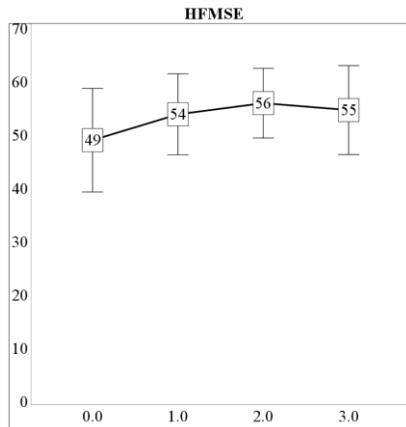


Рисунок 35 - График среднего балла по шкале HFMSE в группе СМА 3 ФК «ходячий»

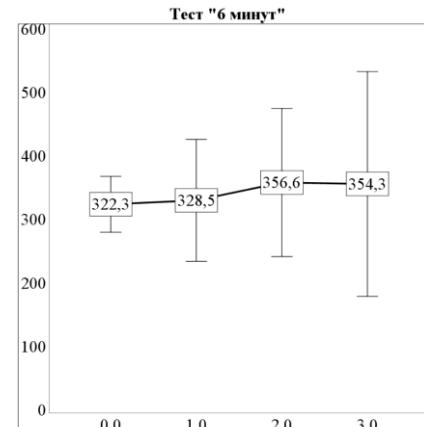


Рисунок 36 - График среднего балла по шкале 6-MWT в группе СМА 3 ФК «ходячий»

3.5. Группа пред-СМА: оценка функциональных показателей на фоне применения патогенетической терапии

3.5.1. Характеристика пациентов группы пред-СМА

В группе пред-СМА было 6 обследованных пациентов. Все основные характеристики группы представлены в таблице 5 (Глава 2.2.). В группе было 5 (83,3%) пациентов с 3 копиями гена *SMN2* и один (16,7%) имел 2 копии гена *SMN2*.

При неврологическом осмотре пациентов в группе пред-СМА неврологический статус соответствовал возрасту ребенка. У всех детей были сохранны сухожильные рефлексы, физиологический гипертонус, рефлексы новорожденных (или угасли по возрасту). Мышечная сила и двигательные навыки соответствовали возрасту на момент инициации патогенетической терапии. Все дети получили одинаковый вид патогенетической терапии препаратом ОА. Медиана возраста на момент инициации патогенетической терапии 2,0 [1,0;6,0] месяца. Все дети на старте терапии (точка 0.0), кроме одного, не достигли навыка самостоятельного сидения в течение 10 секунд и были отнесены к ФК «лежачие» пациенты. Один ребенок из группы пред-СМА имел ФК «сидячий» на момент включения в исследование (точка 0.0), поскольку исследование крови младенца было выполнено в рамках пилотного проекта по неонатальному скринингу в 2022 году (анализ выполнен в возрасте 8 месяцев, до вступления в силу приказа о расширенном неонатальном скрининге). У данного ребенка было

3 копии гена *SMN2*, и к моменту инициации терапии ребенок не имел симптомов СМА. Его моторное развитие соответствовало возрасту на момент инициации терапии (ребенок мог сидеть самостоятельно без опоры более 10 секунд и ходить вдоль опоры).

Все дети в группе пред-СМА наблюдались в течение первого года после терапии, только один ребенок имел осмотр через 1,5 года (в точке 1.6).

3.5.2. Динамика моторных навыков в группе пред-СМА

В качестве оценки эффективности проводимой патогенетической терапии всем детям в динамике проводилась оценка восьми крупных моторных навыков на всех визитах согласно критериям ВОЗ. В группе пред-СМА дополнительно оценивался возраст приобретения шести основных навыков (сидение без поддержки, ползание на четвереньках, стояние у опоры, ходьба вдоль опоры, самостоятельное стояние без поддержки и самостоятельная ходьба) по критериям ВОЗ.

Все дети в группе пред-СМА, в процессе наблюдения, приобретали новые моторные навыки в возрастные интервалы, в соответствии с критериями ВОЗ [242]. Медиана возраста приобретения восьми моторных навыков представлена в таблице 12. Задержки в моторном развитии не отмечено ни у одного из участников исследования.

Таблица 12- Возраст приобретения моторных навыков в группе пред-СМА

Навык	Пред-СМА: возраст приобретения навыка (дни)		Отклонение от нормы	Норма: возраст приобретения навыка (дни) по ВОЗ
	Me [Q1; Q3]	min – max		
Держит голову*	61 [48; 61]	30 – 79	-	-
Переворачивается*	140 [126; 150]	122 – 176	-	-
Сидит без опоры	239 [205; 244]	154 – 244	Нет	112 – 286
Ползает на четвереньках	262 [248; 271]	244 – 287	Нет	152 – 422
Стоит с поддержкой	244 [243; 276]	184 – 296	Нет	144 – 356
Ходит с поддержкой	296 [273; 325]	258 – 376	Нет	176 – 429
Стоит сам	322 [310; 333]	274 – 376	Нет	205 – 529
Ходит сам	359 [336; 396]	321 – 463	Нет	– 547

*Моторный навык не имеет возрастных критериев ВОЗ

Достижение индивидуальных двигательных навыков у пациентов в группе пред-СМА в соответствии с нормами ВОЗ изображено на рисунке 37.

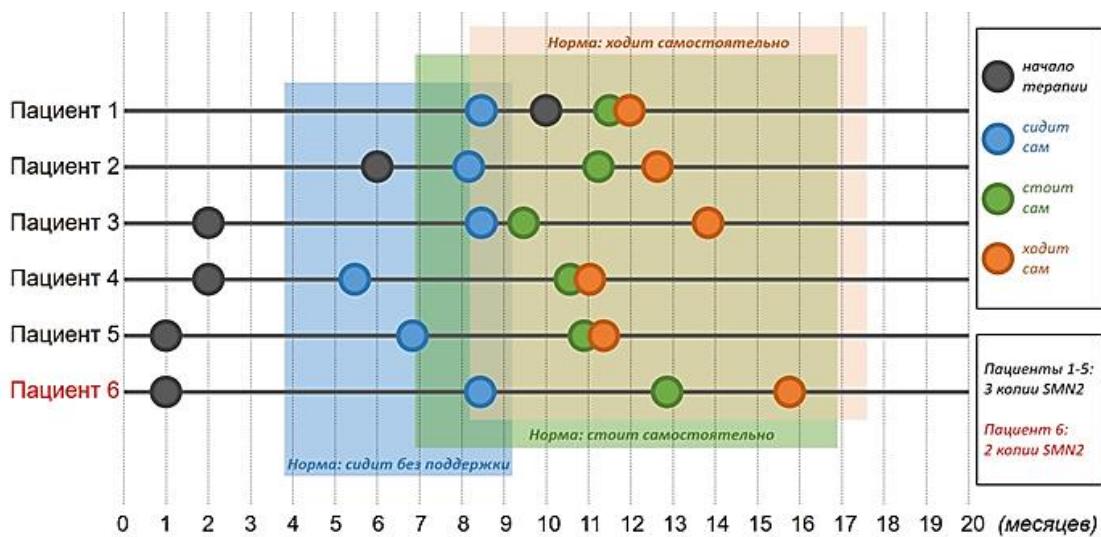


Рисунок 37 - Достижение двигательных навыков у пациентов в группе пред-СМА в соответствии с нормами ВОЗ

Примечание: Коридор возраста достижения навыка «сидит без поддержки» выделен синим цветом. Коридор возраста достижения навыка «стоит самостоятельно» выделен зеленым цветом. Коридор возраста достижения навыка «ходит самостоятельно» выделен красным цветом.

В качестве оценки эффективности также использовалась переменная – число моторных навыков. При проведении оценки числа моторных навыков между двумя временными точками (с помощью теста Вилкоксона) учитывались данные пациентов, которые имели оцененные навыки в обеих точках из сравниваемой пары. У детей в группе Пред-СМА ФК «лежачий» в точках после начала терапии (0.6 и 1.0) отмечалось значимое увеличение «числа моторных навыков» по сравнению с исходным: с 1[0;1](0-2) до 6[5:7](2-7) и 8[8:8](8-8) соответственно ($p \leq 0,041$). Кроме того, в точке 1.0 наблюдалось значимое увеличение «числа моторных навыков» по сравнению с точкой 0.6 ($p = 0,042$). Сравнения с точками 1.6, 2.0 и 3.0 не проводились, поскольку пациенты из этой группы в них обследованы не были.

Анализ временной динамики среди Пред-СМА ФК «сидячий» также не проводился, поскольку эта группа была представлена единственным участником. Следует отметить, что на старте терапии у единственного пациента из этой группы присутствовали 6 из 8 оцениваемых моторных навыков, а в последующих точках – все восемь.

Несмотря на малое число наблюдений, как среди всех детей группы пред-СМА, так и отдельно среди «лежачих» в точках после начала терапии (0.6 и 1.0) отмечалось значимое улучшение ФК по сравнению с исходным ($p \leq 0,046$). Кроме того, в точке 1.0 наблюдалось значимое улучшение ФК по сравнению с точкой 0.6 ($p = 0,034$). Сравнения с точкой 1.6 оказались невозможными из-за недостаточного числа наблюдений, а сравнения с точками 2.0 и 3.0 не проводились, поскольку пациенты в них обследованы не были. Анализ временной динамики отдельно среди пред-СМА ФК «сидячий» также не проводился, поскольку эта

группа была представлена единственным участником. Все пациенты в обеих группах ($n=6$) достигли максимума – ФК «ходячий» к точке 1.0.

Корреляционный анализ не выполнялся в связи с ограниченным размером выборки ($n=6$).

3.5.3. Динамика по функциональным шкалам в группе пред-СМА

В группе пред-СМА проведена оценка моторных функций по шкалам CHOP INTEND и HINE-2 на разных этапах наблюдения

Пациенты ($n=5$) пред-СМА ФК «лежачие» на старте терапии (точка 0.0) при оценке по шкале CHOP INTEND имели средний балл 53/64 (± 5), оценены все 5 пациентов) (Рисунок 38). К точке 0.6 средний балл увеличился до 64/64 (достигнут максимум по данной шкале у всех пациентов, $p=0,007$) и сохранился до окончания наблюдения (точка 1.0, $p=0,007$ относительно старта терапии).

При оценке по шкале HINE-2 на старте (0.0): средний балл — 6 (± 5), к окончанию наблюдения в точке 1.0 — 26/26 (достигнут максимум по данной шкале у всех пациентов, $p<0,001$) (Рисунок 39).

У пред-СМА ФК «лежачий» пациентов наблюдался значительный рост баллов по обеим шкалам (CHOP INTEND: +11(± 5) баллов; HINE-2: +20(± 5) баллов) к окончанию исследования (точка 1.0).

Единственный пациент с функциональным классом «сидячий» ($n=1$) CHOP INTEND на всех этапах (0.0–1.6) имел 64/64 балла (пациент оценен во всех точках и имеет максимальный балл по данной шкале), по шкале HINE-2 на старте (0.0) 24/26 балла. При осмотрах в динамике в точках 0.6–1.6 балл увеличился до 26/26 (+2 балла, достигнут максимум по данной шкале).

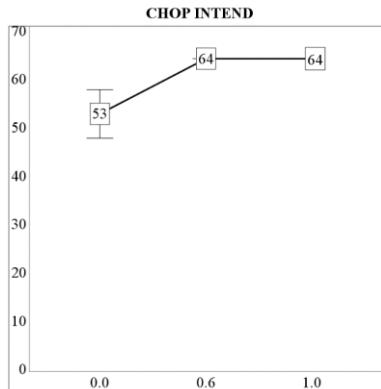


Рисунок 38 - График среднего балла по шкале CHOP INTEND группе пред-CMA.

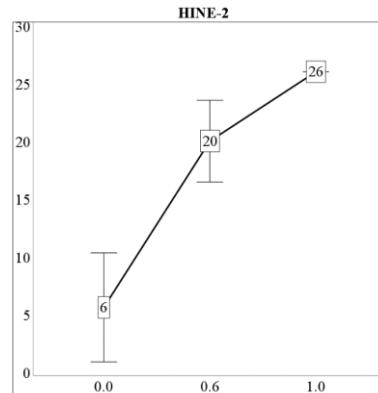


Рисунок 39 - График среднего балла по шкале HINE-2 группе пред-CMA.

3.6. Оценка предикторов повышения функционального класса (моторных возможностей) при применении патогенетической терапии

Все пациенты ($n=149$) были поделены на группы, у кого произошла смена ФК в динамике после инициации терапии. Пациенты, которые сменили свой ФК на более высокий («лежачий» >> «сидячий» или «сидячий» >> «ходячий»), отнесены в группу улучшивших ФК. Тех, кто сменил свой ФК на более низкий ФК («сидячий» >> «лежачий» или «ходячий» >> «сидячий») - в группу с ухудшением ФК. В качестве потенциальных предикторов, влияющих на смену ФК, рассматривались:

1. возраст дебюта;
2. время от дебюта заболевания до старта патогенетической терапии;
3. число копий гена *SMN2*.

Ухудшение ФК в период наблюдения произошло у 1,2% (1/81) пациентов из всей когорты исследованных пациентов, к которым это понятие применимо (т.е. которые исходно в точке 0,0 имели ФК «сидячий» или «ходячий»). Это был исходно «сидячий» ребенок из группы СМА 2, ухудшение было выявлено у него на визите 3,0. Поскольку случай был единственным, поиск предикторов ухудшения ФК не проводился.

Улучшение ФК в период наблюдения произошло у 54/136(39,7%) пациентов, к которым это понятие применимо (т.е. исходно «лежачий» или «сидячий»). В частности, оно было выявлено у 42/59 (71,2%) исходно «лежачих» детей из группы СМА 1 (в разные сроки от начала терапии), у 2/4 (50,0%) исходно «лежачих» детей из группы СМА 2 (в первые полгода-год после начала терапии), у 3/48 (6,3%) из группы СМА 2 ФК «сидячий» (в первый год после начала терапии), у 1/19 (5,3%) детей из группы СМА 3 ФК «сидячий» (в первый год после

начала терапии), у всех исходно «лежачих» детей из группы Пред-СМА (в первые полгода год после начала терапии) и у единственного исходно «сидячего» ребенка из группы Пред-СМА (в первые полгода после начала терапии).

Далее проводился поиск анамнестических предикторов улучшения ФК для группы СМА 1 ФК «лежачий» и СМА 2 ФК «сидячий». Для всей группы СМА 3 такой анализ не осуществлялся, поскольку среди исходно «сидячих» случай улучшения был единичным, а к исходно «ходящим» критерий «улучшение» неприменим. Для СМА 2 ФК «лежачих» мощность анализа ограничивается крайне малым числом участников, анализ также не проводился. Для пред-СМА такой анализ также не проводился, поскольку все случаи с улучшением в период наблюдения.

Пациенты с наличием и отсутствием улучшения ФК в период наблюдения сравнивались по этим показателям с помощью теста Манна-Уитни. Следует отметить, что небольшой объем сравниемых групп ограничивает мощность анализа и повышает вероятность не заметить значимые различия. Кроме того, анализировались данные за период наблюдения в целом, без учета разной продолжительности катамнеза у некоторых участников. Результаты сравнения пациентов с наличием и отсутствием улучшения ФК в период наблюдения приведены в таблице 13.

Таблица 13 - Сравнения пациентов с наличием и отсутствием улучшения ФК за весь период наблюдения

СМА 1 ФК «лежачий» Улучшение за весь период		Нет (n = 17)	Да (n = 42)	Уровень значимости
Возраст дебюта (мес.)	Мед [Q1; Q3] 1,0 [0,0; 1,0]	3,0 [2,0; 5,0]		p <0,001
Время от дебюта до начала терапии (мес.)	Мед [Q1; Q3] 6,0 [3,0; 11,0]	6,0 [3,0; 13,0]		p = 0,946
Число копий гена SMN2	2, n (%) 3, n (%) 4, n (%)	14 (82,4%) 3 (17,6%) 0 (0,0%)	20 (47,6%) 20 (47,6%) 2 (4,8%)	p = 0,014
СМА 2 ФК «сидячий» Улучшение за весь период		Нет (n = 45)	Да (n = 3)	
Возраст дебюта (мес.)	Мед [Q1; Q3] 8,0 [7,0; 11,0]	11,0 [6,0; 12,0]		p = 0,635
Время от дебюта до начала терапии (мес.)	Мед [Q1; Q3] 49,0 [22,0; 90,0]	8,0 [7,0; 15,0]		p = 0,024
Число копий гена SMN2	2, n (%) 3, n (%) 4, n (%)	5 (11,1%) 38 (84,4%) 2 (4,4%)	0 (0,0%) 3 (100%) 0 (0,0%)	p = 0,755

Поскольку пациенты из группы СМА 1 ФК «лежачий» различались по нескольким показателям («возрасту дебюта» ($p < 0,001$) и «число копий гена *SMN2*» ($p = 0,014$)), у них проводился дополнительный отбор предикторов методом бинарной логистической регрессии с последовательным подбором предикторов по Вальду. Характеристики тестируемой модели приведены в таблице 14. Модель оказалась значимой ($p < 0,001$), хорошего качества (псевдо- R^2 Найджелкерка = 0,350). В результате её тестирования был отобран единственный более сильный предиктор улучшения пациентов со СМА 1 ФК «лежачий» – это «возраст дебюта заболевания».

Таблица 14 - Характеристики модели (бинарная логистическая регрессия)

Переменные модели	Характеристики модели		Отобранные предикторы	Характеристики предиктора			
	P	псевдоR ²		B	P	OШ [95% ДИ]	
Исходно лежачие СМА 1: предикторы улучшения ФК за весь период							
Возраст дебюта	<0,001	0,350	Возраст дебюта	0,835	0,001	2,304 [1,389; 3,822]	
Число копий гена <i>SMN2</i>							

Примечание: Р – уровень значимости, псевдоR² – псевдо-R-квадрат Найджелкерка, В – коэффициент, ОШ [95% ДИ] – отношение шансов с 95% доверительным интервалом.

Таким образом, у пациентов СМА 1 ФК «лежачий» вероятность улучшения ФК после старта терапии повышается при более позднем дебюте заболевания ($p=0,001$), а у пациентов со СМА 2 ФК «сидячий» – при меньшем сроке от дебюта до начала терапии ($p = 0,024$). Для определения пороговых значений этих показателей проводился ROC-анализ. Результаты представлены в таблице 15 и на рисунках 40 и 41.

Таблица 15 - Пороговые значения для предикторов улучшения ФК по результатам ROC – анализа

Характеристики	P	AUC [95% ДИ]	ПЗ для улучшения	Se	Sp
Исходно «лежачие» СМА 1: предикторы улучшения ФК за весь период					
Возраст дебюта	<0,001	0,819 [0,692; 0,946]	≥1,5 мес.	76%	77%
Исходно «сидячие» СМА 2: предикторы улучшения ФК за весь период					
Время до начала терапии	0,024	0,893 [0,773; 1,000]	<8,5 мес.	67%	93%

Примечание: Р – уровень значимости для отличий ROC-кривой от диагональной опорной линии, AUC -площадь под кривой, ПЗ – пороговое значение для прогнозирования улучшения, Se – чувствительность, Sp – специфичность в отношении прогнозирования улучшения.

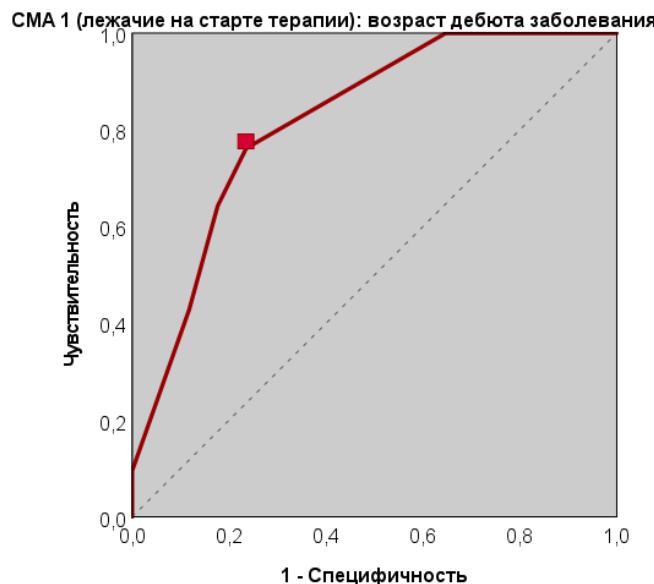


Рисунок 40 - ROC-кривая для «возраста дебюта» при прогнозировании улучшения в группе СМА 1 ФК «лежачий» за весь период наблюдения.

Примечание: Красная точка соответствует характеристикам выбранного порогового значения.

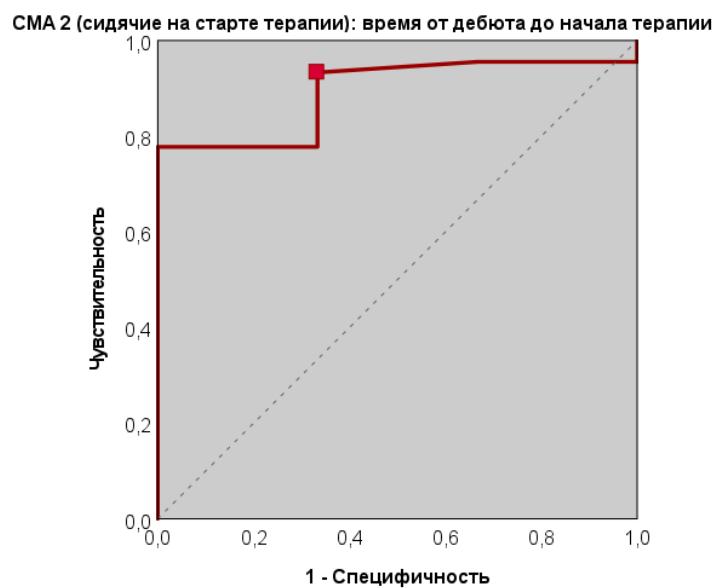


Рисунок 41 - ROC-кривая для «времени от дебюта до начала терапии» при прогнозировании отсутствия улучшения в группе СМА 2 ФК «сидячий» за весь период наблюдения.

Примечание: Красная точка соответствует характеристикам выбранного порогового значения.

Для обоих показателей отличия ROC-кривой от диагональной опорной линии оказались статистически значимыми, площадь под кривой соответствовала очень хорошей предиктивной способности. В качестве порогового значения для показателя «возраст дебюта» было выбрано значение 1,5 месяца (чувствительность и специфичность прогнозирования улучшения у СМА 1 ФК «лежачий» при возрасте дебюта $\geq 1,5$ месяцев составили 76% и 77%, соответственно). В качестве порогового значения для показателя «время от дебюта до начала терапии» было выбрано значение 8,5 месяцев (чувствительность и специфичность

прогнозирования улучшения у СМА 2 ФК «сидячий» при времени до начала терапии <8,5 месяцев составили 67% и 93%, соответственно).

Дополнительно оценена связь возраста дебюта, времени от дебюта до начала терапии и количества копий гена *SMN2* с числом моторных навыков по объединенным данным точек 0,0, 1,0, 2,0, 3,0 с помощью корреляционного анализа Спирмена. Сводные результаты представлены ниже (Таблица 16).

Таблица 16 - Корреляция различных предикторов с числом моторных навыков

Группа	ФК	Корреляция		
		Количество копий гена <i>SMN2</i>	Возраст дебюта	Время от дебюта до начала терапии
СМА 1	«Лежачий»	Значимая, прямая, чем больше копий гена <i>SMN2</i> , тем больше навыков; $r = 0,379, p < 0,001$	Значимая, прямая, чем позже дебютировало заболевание, тем больше навыков; $r = 0,428, p < 0,001$	Нет значимой связи
СМА 2	«Лежачий»	Анализ невозможен *		
	«Сидячий»	Тенденция: чем меньше копий, тем меньше навыков; $r = 0,152, p = 0,060$	Значимая, прямая, чем позже дебютировало заболевание, тем больше навыков; $r = 0,334, p < 0,001$	Значимая, обратная, чем больше времени до лечения, тем меньше навыков; $r = -0,566, p < 0,001$
СМА 3	«Сидячий»	Нет корреляции *	Нет корреляции *	Значимая, обратная, чем больше времени до лечения, тем меньше навыков; $r = -0,459, p < 0,001$
	«Ходячий»	Анализ невозможен **		
Пред-СМА	«Лежачий»	Анализ невозможен	Понятие «возраст дебюта» не применимо	
	«Сидячий»	**		

Примечание:

* мощность анализа ограничена недостаточным числом пациентов и/или наблюдений;

** корреляционный анализ оказался невозможным, поскольку во всех оцениваемых точках все дети имели одинаковое (максимальное) число моторных навыков

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ СОМАТИЧЕСКОГО И НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА

4.1. Оценка адаптивного, социально-эмоционального, когнитивного и коммуникативного развития

Результаты исследования опубликованы в статье: «Оценка социально-эмоционального, когнитивного, коммуникативного развития и адаптивного поведения детей со спинальной мышечной атрофией 5q» [38].

Оценка по шкале DP-3 проведена однократно. Всего было обследовано 87 пациентов, из них 81 (93,1%) с клиническими проявлениями заболевания на момент инициации терапии (СМА 1, 2, 3) и 6 (6,9%) предсимптоматических (пред-СМА) в возрасте от 0 до 12 лет включительно. Время от старта терапии до тестирования составило 34,0 [19,0; 40,0] месяца.

Демографические и клинические характеристики выборки представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Характеристика пациентов со СМА, кому проводилось исследование по методике DP-3

Параметры	Группы СМА, n=87				Все пациенты n = 87 (100%)
	CMA 1 n = 43 (49,4%)	CMA 2 n = 29 (33,3%)	CMA 3 n = 9 (10,3%)	Пред- СМА n = 6 (6,9%)	
Пол	Женский, n (%)	19 (44,2%)	20 (69,0%)	7 (77,8%)	2 (33,3%)
	Мужской, n (%)	24 (55,8%)	9 (31,0%)	2 (22,2%)	4 (66,7%)
Возраст на момент дебюта СМА, мес.	Me [Q1; Q3]	3,0 [1,0;4,0]	7,0 [6,0;10,0]	15,0 [13,0;18,0]	- 6,0 [3,0; 8,0]
Число копий гена SMN2	2, n (%)	22 51,2%	2 (6,9%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)
	3, n (%)	19 (44,2%)	27 (93,1%)	9 (100,0%)	5 (83,3%)
	4, n (%)	2 (4,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,3%)
Вариант терапии	OA, n (%)	14 (32,6%)	10 (34,5%)	0 (0,0%)	6 (100,0%)
	РД, n (%)	4 (9,3%)	7 (24,1%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)
	НС, n (%)	11 (25,6%)	9 (31,0%)	8 (88,9%)	28 (32,2%)

Продолжение Таблицы 17

	HC → OA, n (%)	7 (16,3%)	2 (6,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (10,3%)
	РД →OA, n (%)	6 (14,0%)	1 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (8,0%)
	HC →РД →OA, n (%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Возраст на момент начала терапии, мес.	Ме [Q1; Q3]	10,0 [5,0;18,0]	41,0 [20,0;86,0]	90,0 [65,0;107,0]	2,0 [1,0;6,0]	18,0 [7,0;56,0]
Время от дебюта до начала терапии, мес.	Ме [Q1; Q3]	6,0 [3,0;13,0]	34,0 [11,0;75,0]	72,0 [45,0;83,0]	-	13,0 [6,0;49,0]
Возраст на момент оценки DP-3, мес.	Ме [Q1; Q3]	46,0 [29,0;67,0]	85,0 [43,0;122,0]	130,0 [96,0;139,0]	14,0 [13,0;15,0]	53,0 [30,0;96,0]
Время от старта терапии до оценки DP3	Ме [Q1; Q3]	36,0 [19,0; 41,0]	35,0 [24,0; 40,0]	37,0 [31,0; 40,0]	12,5 [7,0; 14,0]	34,0 [19,0; 40,0]
ХДН на момент оценки DP-3	нет, n (%)	17 (39,5%)	20 (69,0%)	8 (88,9%)	6 (100,0%)	51 (58,6%)
	да, n (%)	26 (60,5%)	9 (31,0%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	36 (41,4%)
Дисфагия на момент оценки DP-3	нет, n (%)	29 (67,4%)	29 (100,0%)	9 (100,0%)	6 (100,0%)	73 (83,9%)
	да, n (%)	14 (32,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	14 (16,1%)
Дизартрия на момент оценки DP-3	нет, n (%)	14 (32,6%)	21 (72,4%)	7 (77,8%)	6 (100,0%)	48 (55,2%)
	да, n (%)	29 (67,4%)	8 (27,6%)	2 (22,2%)	0 (0,0%)	39 (44,8%)
ФК на момент оценки DP-3	«Лежачий», n (%)	21 (48,8%)	5 (17,2%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	27 (31,0%)
	«Сидячий», n (%)	22 (51,2%)	21 (72,4%)	5 (55,6%)	1 (16,7%)	49 (56,3%)
	«Ходячий», n (%)	0 (0,0%)	3 (10,3%)	4 (44,4%)	4 (66,7%)	11 (12,6%)

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

Среди 81 пациентов с симптомами заболевания (СМА 1, 2, 3 типов) было 46 (56,8%) девочек и 35 (43,2%) мальчиков. Медиана возраста на момент дебюта заболевания составила 6,0 [3,0; 8,0] месяцев, медиана возраста на момент тестирования – 57,0 [37,0; 103,0] месяцев. Среди шести пациентов пред-СМА было 2 (33,3%) девочки и 4 (66,7%) мальчика. Медиана возраста на момент тестирования составила 14,0 [13,0; 15,0] месяцев. Результаты по всем субшкалам DP-3 представлены на рисунке 42. У пациентов с СМА типов 1–3 наиболее выраженные нарушения наблюдались в области двигательных навыков (субшкала «физическое развитие») и адаптивного поведения (субшкала «адаптивное поведение»).

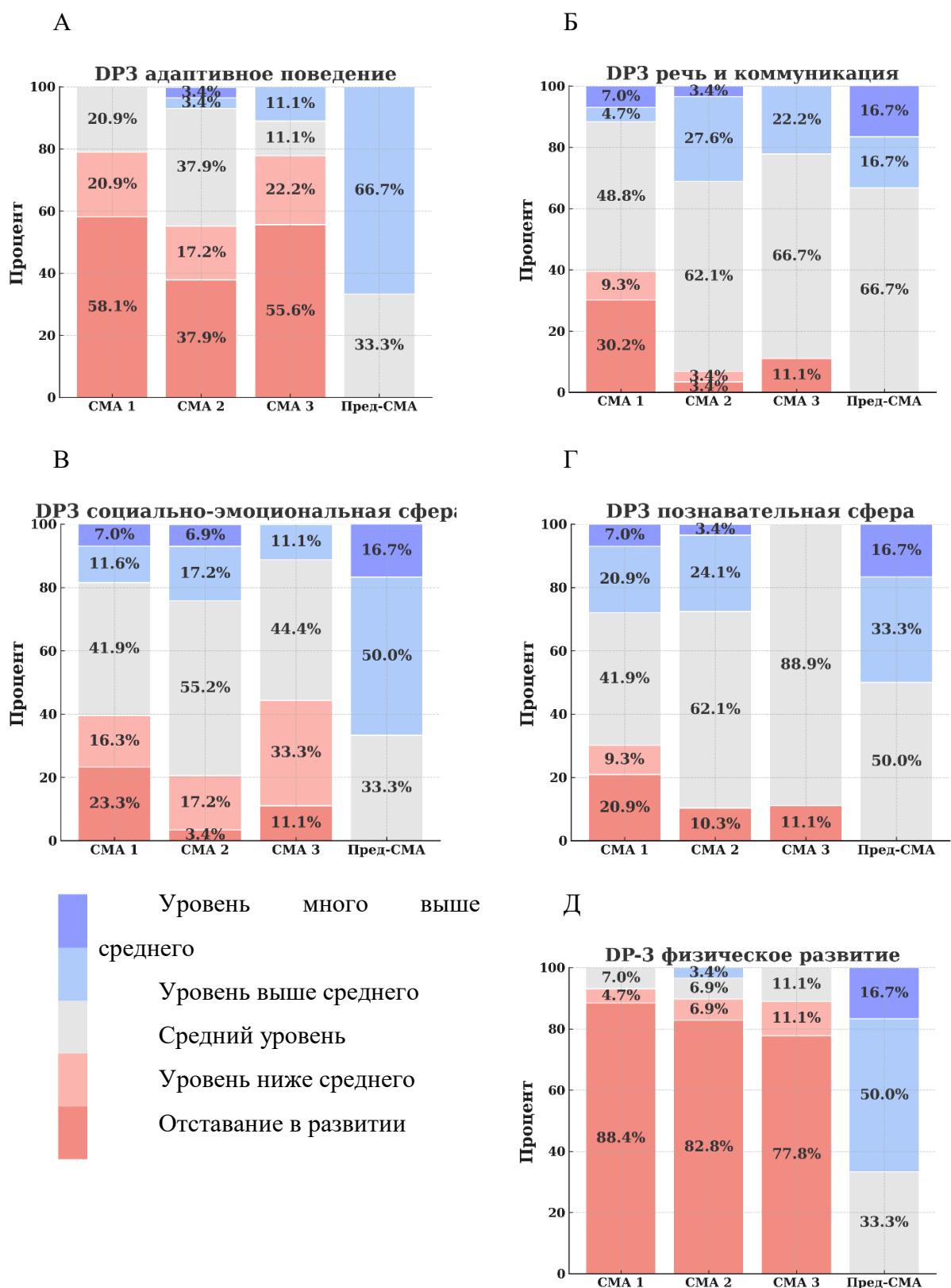


Рисунок 42 - Результаты оценки по субшкалам DP-3 в разных группах СМА.
 А – DP-3 субшкала «Адаптивное поведение» Б – DP-3 субшкала «Социально-эмоциональное развитие», В – субшкала DP-3 «Когнитивное развитие», Г – субшкала DP-3 «Речь и коммуникация», Д - субшкала «физическое развитие»

Двигательные навыки ниже среднего уровня отмечены у 40 из 43 (93,0%) пациентов с СМА 1 типа, у 26 из 29 (89,7%) пациентов с СМА 2 типа и у 8 из 9 (88,9%) пациентов с СМА 3 типа. Недостаточное формирование адаптивного поведения выявлено у 34 из 43 (79,1%) пациентов с СМА 1 типа, у 16 из 29 (55,2%) пациентов с СМА 2 типа и у 7 из 9 (77,8%) пациентов с СМА 3 типа.

Нарушения в остальных сферах встречались реже. Снижение показателей социально-эмоционального развития выявлено у 17 из 43 (39,5%) пациентов с СМА 1 типа, у 6 из 29 (20,7%) пациентов с СМА 2 типа и у 4 из 9 (44,4%) пациентов с СМА 3 типа. Снижение познавательных функций отмечалось у 13 из 43 (30,2%) пациентов с СМА 1 типа, у 3 из 29 (10,3%) пациентов с СМА 2 типа и у 1 из 9 (11,1%) пациента с СМА 3 типа. Низкие показатели речи и коммуникации зафиксированы у 17 из 43 (39,5%) пациентов с СМА 1 типа, у 2 из 29 (6,9%) пациентов с СМА 2 типа и у 1 из 9 (11,1%) пациента с СМА 3 типа.

В группе пред-СМА по всем оцененным сферам развития показатели соответствовали среднему уровню или превышали его. Двигательные навыки соответствовали возрастной норме, при этом у 4 из 6 (66,7%) детей они были выше среднего.

У пациентов группы пред-СМА показатели двигательных навыков ($p_{adj} < 0,001$) и адаптивного поведения ($p_{adj} \leq 0,026$) статистически значимо отличались от таковых во всех трех типах СМА, тогда как различия между самими типами СМА не достигли значимости. По субшкале «социально-эмоциональное развитие» выявлены значимые отличия между группами пред-СМА и СМА 1 типа ($p_{adj} = 0,043$), а различия между пред-СМА и СМА 3 типа были близки к статистической значимости ($p_{adj} = 0,093$). По субшкале «речь и коммуникация» достоверное различие наблюдалось только между СМА 1 и СМА 2 типами ($p_{adj} = 0,010$). По субшкале «познавательная сфера» статистически значимых различий между группами установлено не было.

Анализ связей субшкал DP-3 между собой и с другими характеристиками проводили только у пациентов с СМА 1, 2 и 3 типов ($n=81$), так как в группе пред-СМА нарушений выявлено не было. У пациентов с СМА 1 типа обнаружена прямая корреляция между двигательными навыками и адаптивным поведением ($p = 0,001$), у пациентов с СМА 2 типа — между двигательными навыками и всеми сферами, кроме коммуникации ($p \leq 0,037$). Таким образом, выраженные двигательные нарушения у этих пациентов были связаны с более низкими показателями в других областях развития. В группе СМА 3 значимых связей с двигательными навыками не отмечено.

Была установлена значимая обратная корреляция между снижением ФК на момент оценки и отставанием в развитии адаптивной, социально-эмоциональной и познавательной сфер. У пациентов со СМА 1 типа выявлены значимые отрицательные корреляции ФК с

показателями социально-эмоционального и познавательного развития ($p \leq 0,048$). У пациентов со СМА 2 и СМА 3 типов зафиксированы значимые обратные корреляции ФК с двигательными и социально-эмоциональными показателями ($p \leq 0,001$ и $p \leq 0,013$ соответственно). Таким образом дети с более низким ФК «лежачие» демонстрировали более выраженную задержку развития в указанных сферах.

В ходе анализа выявлены значимые обратные корреляции у пациентов с СМА 1 типа: показатели социально-эмоциональной, познавательной и коммуникативной сфер оказались ниже при меньшем числе копий гена *SMN2* ($p \leq 0,034$) и более раннем дебюте заболевания ($p \leq 0,012$). Таким образом, эти области страдали сильнее у пациентов с неблагоприятными генетическими и клиническими характеристиками. В группах СМА 2 и СМА 3 подобных связей не отмечено.

Наличие дисфагии у пациентов с СМА 1 сопровождалось более низкими результатами по всем субшкалам, кроме двигательных навыков ($p \leq 0,015$). В группах СМА 2 и СМА 3 дисфагия не встречалась, поэтому корреляции не оценивались. Дети с хронической дыхательной недостаточностью (ХДН) демонстрировали снижение по всем пяти субшкалам DP-3 ($p \leq 0,009$) в целом по когорте СМА 1–3. Внутригрупповой анализ показал, что при СМА 1 наиболее страдали двигательные, адаптивные, социально-эмоциональные и познавательные сферы ($p \leq 0,045$), при СМА 2 — адаптивная, социально-эмоциональная и познавательная ($p \leq 0,018$). В группе СМА 3 ХДН отмечалась только у одного пациента, связи не выявлены.

Гендерные различия статистической значимости не достигли, однако у мальчиков наблюдалась тенденция к более выраженным нарушениям речи и коммуникации ($p = 0,089$).

При оценке влияния времени от дебюта заболевания до начала терапии установлено, что у пациентов со СМА 1 типа более позднее начало лечения коррелировало с худшими показателями двигательных навыков и адаптивного поведения ($p \leq 0,012$). Подобные связи отмечались и у пациентов с СМА 3 ($p \leq 0,048$). В группе СМА 2 значимые прямые корреляции выявлены практически со всеми субшкалами, кроме «речи и коммуникации» ($p \leq 0,002$). Таким образом, отсроченное начало терапии при любом типе СМА ассоциировано с более выраженными нарушениями двигательной, адаптивной, социально-эмоциональной и когнитивной сфер.

Также был проведён анализ потенциальных предикторов низких оценок по субшкалам DP-3. Для этого пациентов с низкими и нормальными результатами (средние и выше среднего) сравнивали по возрасту дебюта, времени до начала терапии, числу копий гена *SMN2*, уровню ФК, числу моторных навыков, наличию ХДН и дисфагии.

У пациентов с СМА 1 каждый из этих факторов демонстрировал значимую связь с пониженной оценкой по каждой из сфер развития. Более ранний дебют ($p < 0,001$), меньшее

число копий гена *SMN2* ($p \leq 0,007$), более длительный интервал от дебюта до начала терапии ($p \leq 0,040$), низкий уровень ФК ($p = 0,017$), меньшее число моторных навыков ($p \leq 0,010$), наличие дисфагии ($p < 0,001$) и ХДН ($p = 0,045$) ассоциировались с низкими баллами по всем субшкалам DP-3.

У пациентов с СМА 2 ни один из факторов не был связан с коммуникативными навыками. Однако низкие оценки остальных субшкал DP-3 ассоциировались с более ранним дебютом ($p \leq 0,042$), большей задержкой между дебютом и началом терапии ($p = 0,041$), низким ФК ($p = 0,014$), меньшим числом моторных навыков ($p < 0,001$) и наличием ХДН ($p \leq 0,020$).

У пациентов с СМА 3 значимой оказалась связь между снижением социально-эмоциональной сферы с меньшим числом моторных навыков и более низким уровнем ФК на момент оценки DP-3 ($p \leq 0,024$). Значимая обратная корреляция адаптивного поведения с числом моторных навыков ($p = 0,037$).

Таким образом, данные показатели могут рассматриваться как предикторы риска отставания различных сфер развития при разных типах СМА. В группе пред-СМА корреляционный анализ не проводился ввиду малочисленности и отсутствия нарушений развития.

4.2. Оценка физического развития

Антropометрия (соматометрия), измерение антропометрических показателей проводилась на всех очных визитах или бралась из медицинской документации (при использовании ретроспективных данных). Антропометрические данные включали вес и длину тела в положении лёжа. Измерения роста включали сегментную оценку длины тела при сколиозе или контрактурах. Исследование проводилось без учета использования нутритивной поддержки пациента.

4.2.1. Исследование нутритивного статуса

Для оценки нутритивного статуса использовался показатель Z-score, принятый Американским обществом парентерального и энтерального питания (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, A.S.P.E.N.), Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), утверждённый в России.

Z-score отражает отклонение индивидуального значения (например, массы тела) от среднего значения в популяции, выраженное в стандартных отклонениях (SD). Для использования этого показателя в качестве критерия расстройства питания Z-score рассчитывается для отношения индекса массы тела (ИМТ) к возрасту.

Критерии недостаточности питания по соотношению ИМТ к возрасту (показатель Z-score) следующие:

± 1 SD – норма,

от -1,0 до -1,9 SD – легкая степень недостаточности питания (НП),

от -2,0 до -2,9 SD – средняя степень НП,

≥ -3 SD – тяжелая степень НП.

Критерии избыточности питания по соотношению ИМТ к возрасту (показатель Z-score):

от 1,0 до 1,9 SD – избыточная масса тела,

от 2 и выше SD – ожирение.

По результатам обследования всех пациентов недостаточность питания выявлена среди «лежачих» пациентов групп СМА 1 и СМА 2. В динамике через три года показатели питания оставались стабильными, без значимой динамики. Средний показатель Z-score ИМТ/в возраст для всех исследованных групп СМА в динамике изображен на рисунке 43.

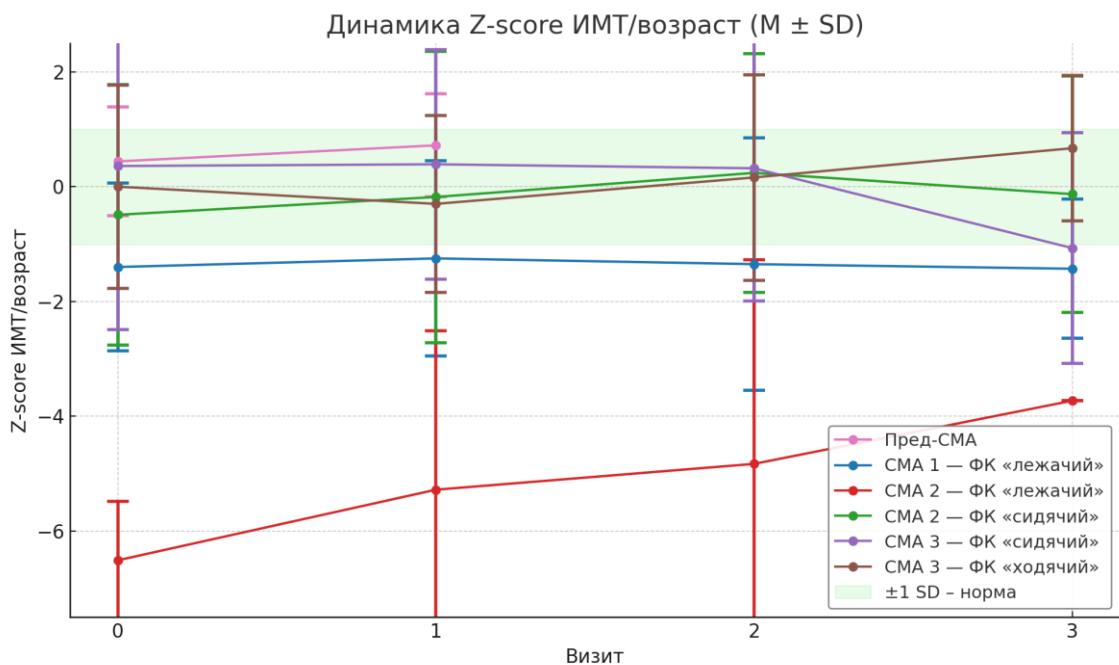


Рисунок 43 - Средний показатель Z-score ИМТ/в возраст для всех исследованных групп СМА в динамике (описательная статистика)

У пациентов в группе СМА 1 ФК «лежачий» на визите 0.0 средний Z-score составил $-1,40 \pm 1,46$ при числе обследованных 44 (Рисунок 44 (A)). Нормальные показатели питания

были у 12 (27,3%) пациентов, при этом лёгкая НП выявлена у 10 (22,7%) пациентов, среднетяжёлая НП — у 16 (36,4%) и тяжёлая НП — у 3 (6,8%). Избыточная масса тела отмечена у 3 (6,8%), ожирение не зарегистрировано. На визите 1.0 ($n = 42$) средний Z-score составил $-1,25 \pm 1,70$, на визите 2.0 ($n=31$) — снизился до $-1,35 \pm 2,20$. Частота нутритивных нарушений изменилась незначительно. К визиту 3.0 средний Z-score составил $-1,43 \pm 1,21$ ($n = 24$). Лёгкая НП определена у 9 (37,5%), среднетяжёлая — у 7 (29,2%), тяжёлая — у 1 (4,2%) пациента. Избыточная масса тела — у 2 (8,3%), ожирение не выявлено. Между визитами 0.0 и 3.0 не выявлено статистически значимых изменений Z-score. Нормальные показатели на всех визитах варьировали в пределах от 20% до 30%.

В группе СМА 2 ФК «лежачий» данные по весу были только у двух пациентов. Оба пациента имели тяжёлую форму НП. У пациентов в группе СМА 2 ФК «сидячий» (представлено на рисунке 44 (Б)) на протяжении наблюдения отмечалась положительная динамика нутритивного статуса, не достигшая статистически значимой разницы между визитами.

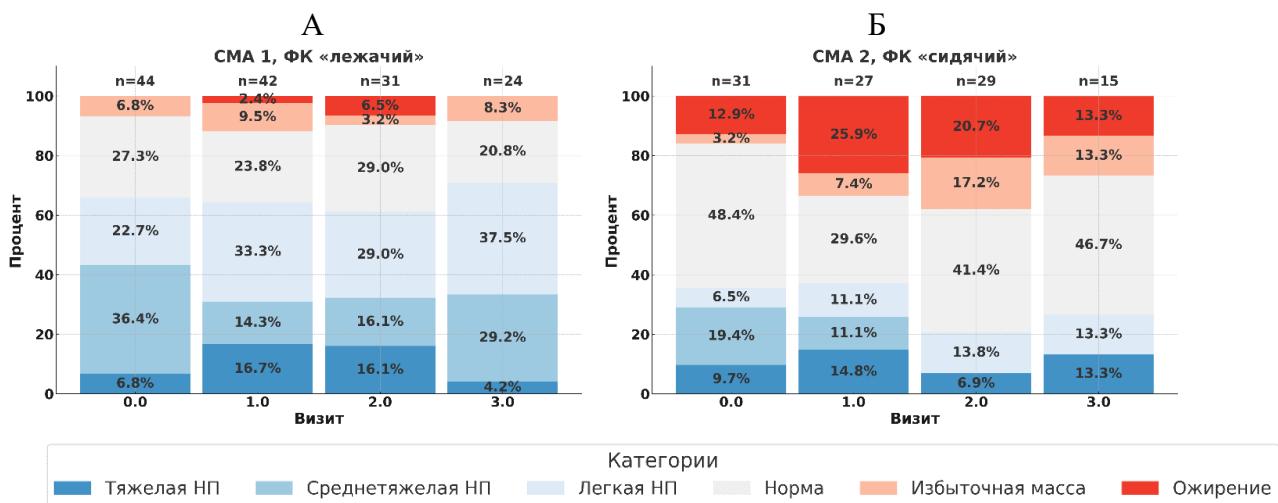


Рисунок 44 - Доля пациентов с различным статусом питания у пациентов в группах
А. СМА 1 ФК «лежачий». Б. СМА 2 ФК «сидячий»

Средний Z-score увеличился с $-0,49 \pm 2,27$ на визите 0.0 ($n = 31$) до $0,24 \pm 2,08$ на визите 2.0 ($n = 29$), с последующим небольшим снижением до $-0,13 \pm 2,06$ на визите 3.0 ($n = 15$). При этом средние значения находились в диапазоне нормального статуса питания. Частота лёгкой НП сохранялась от 2 (6,5%) на визите 0.0 до 2 (13,3%) на визите 3.0. Среднетяжёлая НП выявлялась только на визитах 0.0 и 1.0 — 6 (19,4%) и 3 (11,1%), соответственно, тяжёлая НП — 3 (9,7%) и 4 (14,8%), также на визите 3.0 тяжёлая НП составила 2 (13,3%) пациентов. Частота ожирения увеличилась с 4 (12,9%) на визите 0.0 до 7 (25,9%) на визите 1.0, затем составила 6 (20,7%) на визите 2.0 и 2 (13,3%) на визите 3.0 без статистической значимости.

У пациентов в группе СМА 3 ФК «сидячий» на визите 0.0 средний Z-score составил $0,36 \pm 2,85$ ($n=10$). Среднетяжёлая НП отмечалась у 1 (10,0%) пациента, тяжёлая — у 2 (20,0%), а ожирение — у 5 (50,0%). На визите 1.0 ($n = 17$) Z-score оставался на том же уровне — $0,39 \pm 2,00$; на визите 2.0 ($n = 15$) средний Z-score составил $0,32 \pm 2,31$. К визиту 3.0 ($n = 5$) средний Z-score снизился до $-1,07 \pm 2,01$, при этом у 3 (60,0%) пациентов была диагностирована среднетяжёлая НП. Ожирения и тяжелой НП не выявлено. Между визитами 0.0 и 3.0 не выявлено статистически значимых изменений Z-score ($p > 0.05$). Доля пациентов с различным статусом питания у пациентов в группе СМА 3 (ФК «сидячий») показана на рисунке 45 (А).

У пациентов с СМА 3 ФК «ходячий» нутритивный статус в целом оставался стабильным с умеренными колебаниями и увеличением показателя Z-score к визиту 3.0, но сохраняющимся в пределах нормы ($p = 0,0147$). На визите 0.0 средний Z-score составил $0,00 \pm 1,77$ ($n = 5$); лёгкая и среднетяжёлая НП отмечались у 1 (20,0%) соответственно, избыточная масса тела — у 3 (60,0%). К визиту 1.0 ($n = 10$) наблюдалось снижение Z-score до $-0,30 \pm 1,54$, при этом лёгкая НП выявлялась у 2 (20,0%), среднетяжёлая — у 1 (10,0%), а избыточная масса тела — у 3 (30,0%). На визите 2.0 ($n = 12$) средний Z-score повысился до $0,16 \pm 1,79$. К визиту 3.0 ($n = 5$) Z-score достиг $0,67 \pm 1,27$, при этом лёгкая НП сохранялась у 1 (20,0%), а избыточная масса тела наблюдалась у 3 (60,0%) пациентов. Данные в группе СМА 3 (ФК «ходячий») представлены на рисунке 45 (Б).

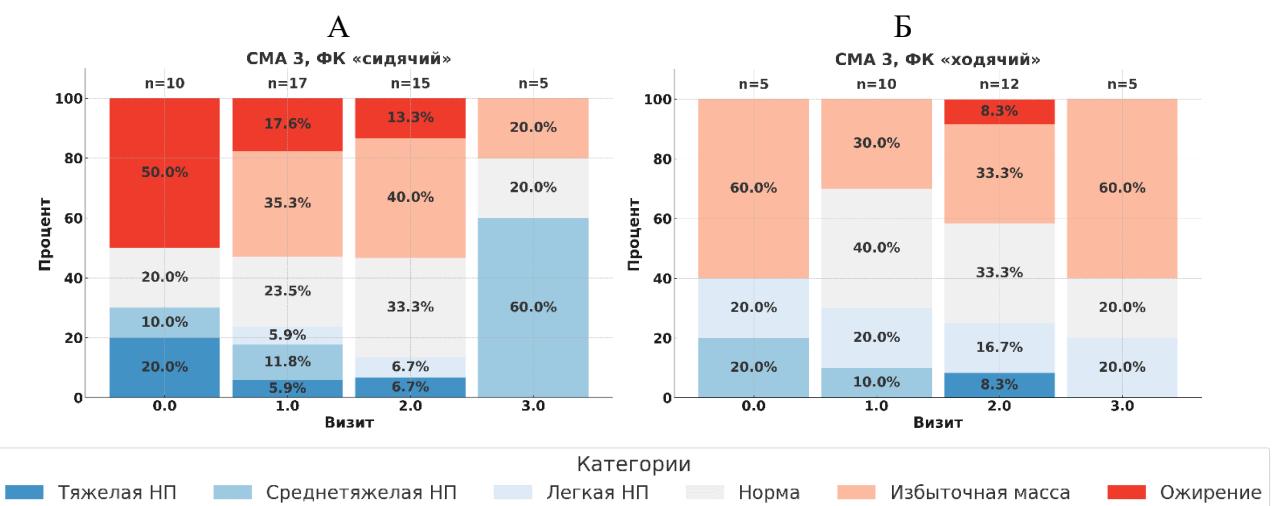


Рисунок 45 - Доля пациентов с различным статусом питания у пациентов в группе СМА 3
А. ФК «сидячий» Б. ФК «ходячий»

У всех пациентов в группе пред-СМА статус питания преимущественно соответствовал норме, на визите 0.0 у одного пациента выявлена избыточная масса тела с последующей

нормализацией, случаев дефицита массы тела не выявлено. В динамике отмечена нормализация показателей к визиту 1.0 (последний из проведенных визитов).

4.2.2. Исследование роста

Для большинства пациентов с тяжёлым течением СМА (особенно СМА 1 и 2), у которых наблюдаются контрактуры, сколиоз, неспособность выпрямиться, использовалась сегментарная методика оценки длины тела. В этом случае длина тела рассчитывалась как сумма трёх последовательных отрезков, измеренных с помощью измерительной ленты:

1. от макушки до большого вертела бедренной кости,
2. от бедра до надмыщелков бедренной кости (колено),
3. от колена до пятоной кости.

Каждое измерение проводилось трижды, и использовалось среднее значение. Далее эти три сегмента суммировались, чтобы получить приближённую длину тела. Согласно литературным данным, такой подход позволяет более точно измерить рост у детей с выраженным ортопедическими нарушениями (De Amicis et al., 2021).

Для анализа отклонений роста в качестве критерия использовался Z-score роста в сравнении с возрастными нормами роста.

Критерии задержки роста по соотношению роста к возрасту (показатель Z-score) следующие:

Норма: от -2 до +2 SD.

Низкорослость: <-2 SD.

Выраженная задержка роста: <-3 SD.

Высокорослость: >+2 SD.

По результатам обследования всех пациентов значимых отклонений от нормы по росту не выявлено. В динамике через три года показатели роста оставались стабильно нормальными. Средний показатель Z-score рост/в возраст для всех исследованных групп СМА в динамике изображен на рисунке 46.

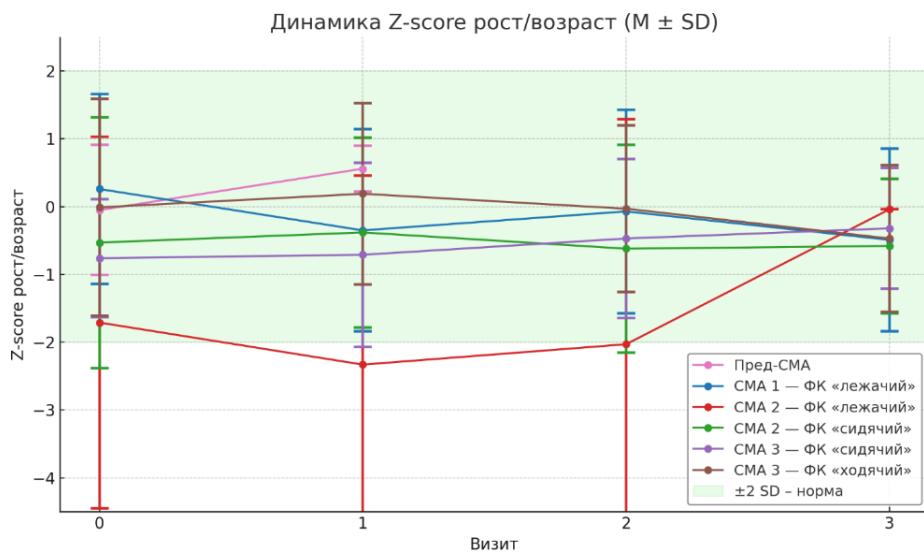


Рисунок 46 - Средний показатель Z-score рост/возраст для всех исследованных групп СМА в динамике (описательная статистика)

В группе СМА 1 ФК «лежачий» более 87% пациентов имели нормальный рост на протяжении всего наблюдения (Рисунок 47 (А)). Статистически значимого различия между визитами 0.0. и 3.0 не выявлено. На визите 0.0 средний Z-score роста составил $0,26 \pm 1,40$ ($n = 44$) и к визиту 3.0 снизился до $-0,49 \pm 1,35$ ($n = 24$) ($p=0,017$). Низкорослость выявлена у 6,8% (3) на визите 0.0, 7,1% (3) на визите 1.0, 6,5% (2) на визите 2.0 и 12,5% (3) на визите 3.0. Высокорослость встречалась у 2,3% (1) на старте, 2,4% (1) на визите 1.0 и не регистрировалась на визитах 2.0 и 3.0.

В группе СМА 2 ФК «лежачий» объём данных ограничен: на каждом визите представлено не более двух пациентов. Низкорослость регистрировалась у одного из двух пациентов на всех визитах.

В группе СМА 2 ФК «сидячий» более 75% пациентов имели нормальный рост на протяжении всего наблюдения, и 77,4% на первом визите до терапии (0.0). Средний Z-score составил $-0,53 \pm 1,85$ на визите 0.0 ($n = 31$), $-0,38 \pm 1,40$ на визите 1.0 ($n = 27$), $-0,62 \pm 1,53$ на визите 2.0 ($n = 29$) и $-0,58 \pm 0,99$ на визите 3.0 ($n = 15$). Низкорослость отмечена у 7 (22,6%) пациентов на старте, у 4 (14,8%) на визите 1.0, у 6 (20,7%) на визите 2.0 и 1 (6,7%) пациента на визите 3.0. Высокорослость регистрировалась только в начале: 1 (3,2%) пациента на визите 0.0 и 1 (3,7%) на визите 1.0 (Рисунок 47 (Б)).

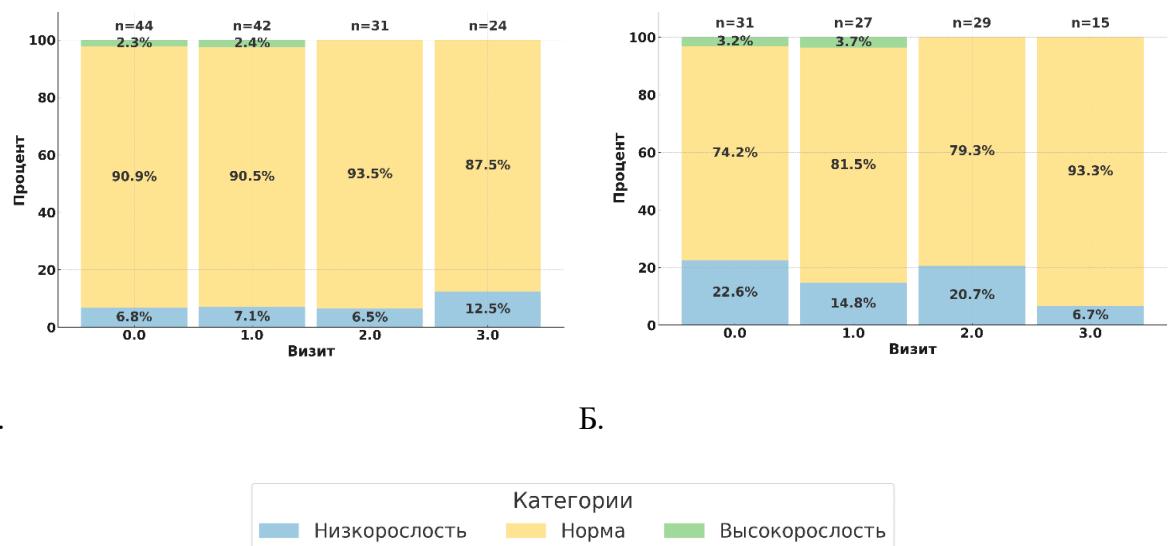


Рисунок 47 - Доля пациентов с различным ростом у пациентов в группах.
А. СМА 1 ФК «лежачий». Б. СМА 2 ФК «сидячий»

Группа СМА 3 ФК «сидячий». Более 90% пациентов имели нормальный рост на протяжении всего наблюдения. На визите 0.0 средний Z-score составил $-0,76 \pm 0,87$ ($n = 10$), на визите 1.0 — $-0,71 \pm 1,36$ ($n = 17$), на визите 2.0 — $-0,47 \pm 1,17$ ($n = 15$), и на визите 3.0 — $-0,32 \pm 0,89$ ($n = 5$). Низкорослость выявлена только у 1 (10,0%) пациента на визите 0.0 и у 1 (5,9%) на визите 1.0 (одинаковое абсолютное значение). Высокорослость не зарегистрирована (Рисунок 48 (А)).

Группа СМА 3 ФК «ходячий». Более 80% пациентов имели нормальный рост на протяжении всего наблюдения (Рисунок 48(Б)). Средний Z-score на визите 0.0 составил $-0,01 \pm 1,60$ ($n = 5$), на визите 1.0 — $0,19 \pm 1,34$ ($n = 10$), на визите 2.0 — $-0,03 \pm 1,23$ ($n = 12$), и на визите 3.0 — $-0,47 \pm 1,08$ ($n = 5$). Низкорослость зафиксирована только у одного пациента на всех визитах. Высокорослость не наблюдалась.

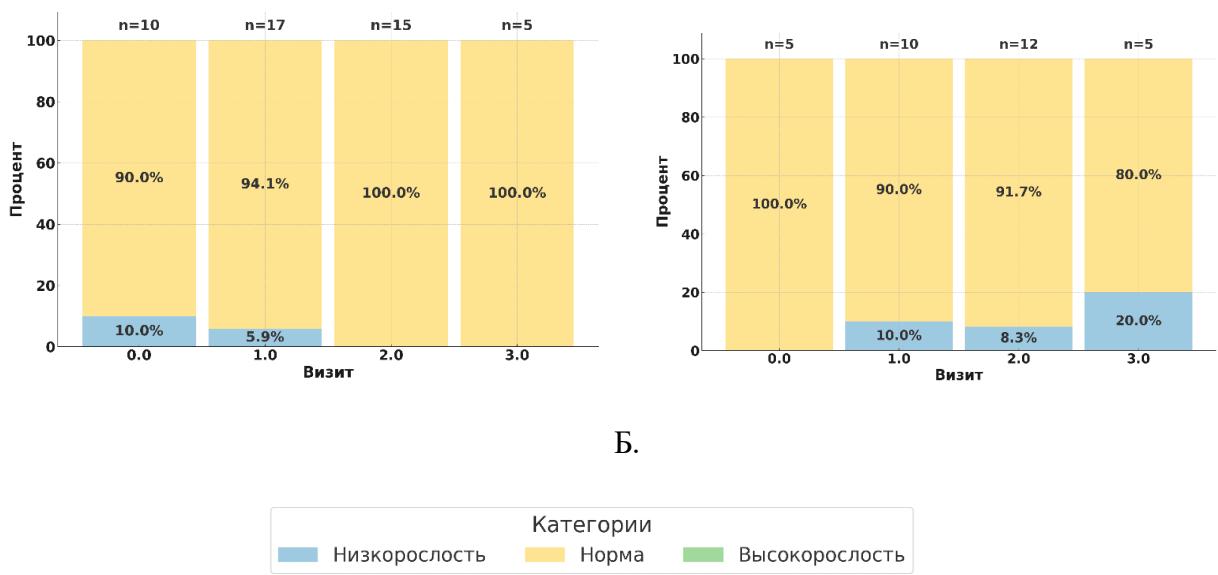


Рисунок 48 - Доля пациентов с различным ростом в группах.
А. СМА 3 ФК «сидячий», Б. СМА 3 ФК «ходячий»

В группе пред-СМА ($n=6$) низкорослость и высокорослость не зарегистрированы.

4.3. Исследование бульбарной функции

Проведено исследование бульбарных функций с оценкой наличия у пациентов дизартрии/анастратии, дисфагии и необходимость использования зондового энтерального питания в динамике во всех группах.

У пациентов со СМА 1 в ФК «лежачий» большинство пациентов демонстрируют поражение бульбарной группы мышц (Рисунок 49). Наблюдается выраженная динамика с увеличением по частоте дизартрии: с 26/56 (44,1%) на старте (0.0) до 36/47 (76,6 %) на визите 2.0, и далее до 33/39 (84,6%) пациентов к визиту 3.0 ($p < 0,001$). На ранних визитах (0.0 и 1.0) большинство пациентов были моложе двух лет — 52 (88,1%) и 34 (60,7,3%) соответственно, у которых диагностика дизартрии затруднена. К визиту 2.0 все пациенты (100%) уже старше этого возраста, что могло повлиять на выявляемость нарушения. Таким образом, рост частоты дизартрии к визиту 3.0 (до 84,6%) может быть связан не только с прогрессированием заболевания, но и с тем, что диагноз становится достоверным только после двух лет, когда речевые функции уже сформированы. Полное отсутствие речи (анастратия) на визите 0.0 у пациентов в группе СМА 1 выявлена у 8/59 (13,6%) пациентов, без динамики к визиту 3.0 4/39(10,3%) ($p \geq 0,250$).

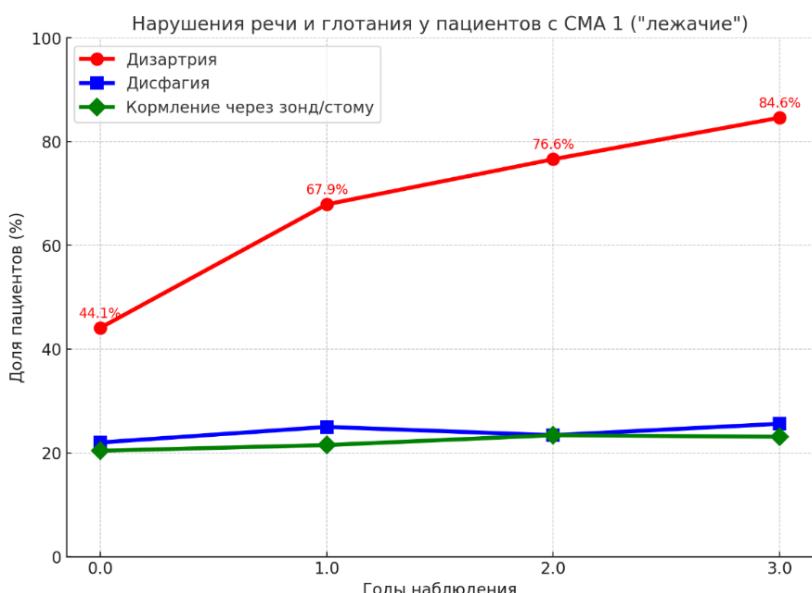


Рисунок 49 - Доля пациентов в группе СМА 1ФК «лежачий» с нарушением глотания и речи

Частота диагностирования дисфагии в группе СМА 1 остаётся относительно ровной на всех визитах от 22,0% до 25,6% ($p=1,000$), как и показатели зондового кормления (использование гастростомы или зондового кормления). Случаев детей на полном зондовом кормлении на визите 0.0 (n=59) составляет 9 (15,3%), а на частичном 3 (5,1%) случая, а к визиту 3.0 (n=39) – 5 (12,8%) и 4 (10,3%) соответственно (без статистической значимости $p\geq 0,102$).

В группе СМА 2 ФК «лежачие» все (n=4) пациенты имеют дизартрию на протяжении наблюдения. Исходно 2 пациента имели дисфагию и к визиту 2.0 использовали частичное питание через гастростому, но из-за малой выборки статистическая значимость отсутствует.

В группе СМА 2 ФК «сидячий» частота встречаемости дизартрии на визите 0.0 составляет 7/48 (14,6%), и к визиту 3.0 составляет 7/23 (30,4%) и без статистической достоверности ($p \geq 0,5$) (Рисунок 50). Дисфагия и зондовое энтеральное кормление в данной группе не зарегистрировано. При дизартрии чаще встречалось меньшее число копий гена *SMN2* ($p = 0,034$) и меньше моторных навыков ($p = 0,047$).

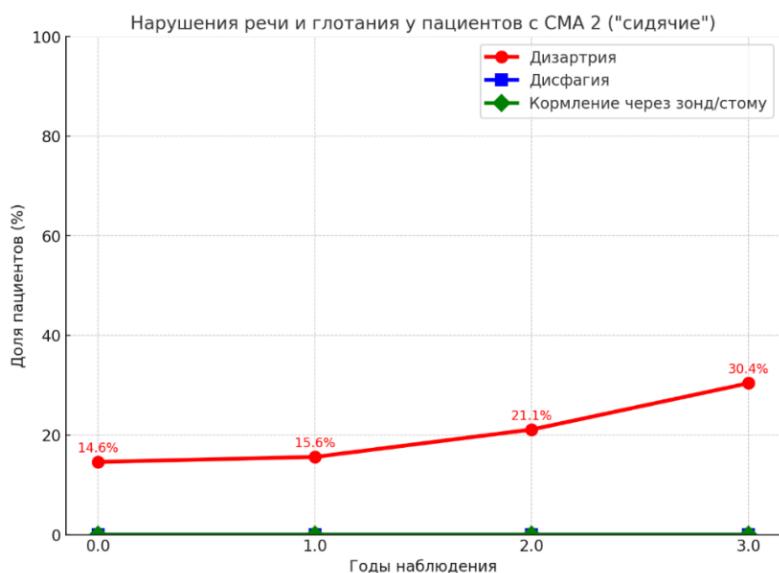


Рисунок 50 - Доля пациентов в группе СМА 2 ФК «сидячий» с нарушением глотания и речи

У пациентов в группе СМА 3, независимо от ФК («сидячий» или «ходячий»), частота дизартрии низкая — максимум 3/19 (15,8%) на визите 1.0 у сидячих пациентов и не демонстрирует значимых изменений в динамике ($p=1,000$) (Рисунок 51). При наличии дизартрии наблюдались более высокий ФК ($p = 0,002$) и большее число моторных навыков ($p < 0,001$), а также более короткое время до лечения ($p < 0,001$). Дисфагия и потребность в зондовом питании отсутствуют на всех визитах.

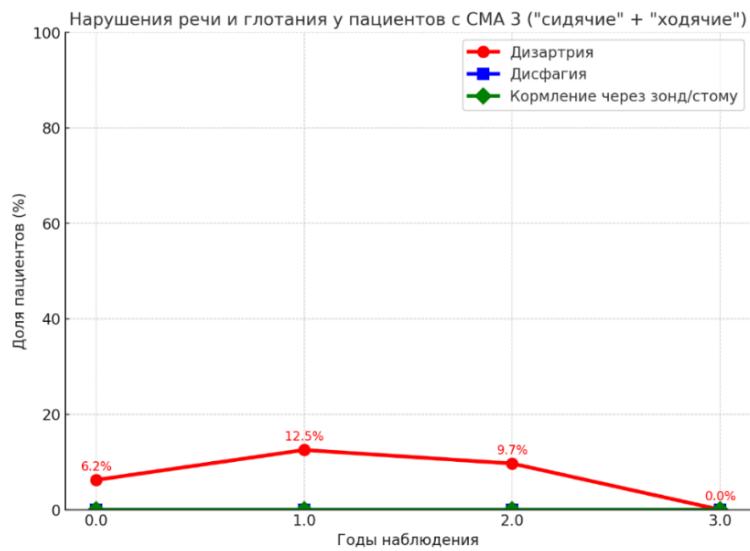


Рисунок 51 - Доля пациентов в группе СМА 3 ФК «сидячий» и «ходячий» с нарушением глотания и речи (объединённые данные) -

У пациентов группы пред-СМА ($n=6$) вне зависимости от статуса дизартрия, дисфагия и необходимость в зондовом питании не зарегистрирована.

Корреляционный анализ. Проведен корреляционный анализ наличия дизартрии, анартрии, дисфагии и использования зондового кормления (гастростома/зонд) в группах с возрастом дебюта, числом копий гена *SMN2*, временем от дебюта до старта терапии, функциональным классом и числом моторных навыков.

- В группе СМА 1 ФК «лежачий» дизартрия, анартрия и дисфагия достоверно ассоциировались с меньшим числом копий гена *SMN2* и более ранним дебютом ($p < 0,001$), но не с временем до начала терапии. Анартрия и дисфагия чаще встречались при более низком ФК ($p < 0,001$) и меньшем числе моторных навыков ($p < 0,001$). Потребность в зондовом питании/гастростоме была выше при меньшем числе копий гена *SMN2* ($p < 0,001$), раннем дебюте ($p < 0,001$), низком ФК ($p < 0,001$) и ограниченных моторных навыках ($p < 0,001$).
- СМА 2 ФК «сидячий»: наличие дизартрии значимо коррелировало с числом копий гена *SMN2* ($p=0,034$) и числом моторных навыков ($p=0,047$). Корреляции с возрастом дебюта, временем от дебюта до начала терапии и функциональным классом не выявлены.
- СМА 3 ФК «сидячий» и «ходячий»: наличие корреляций наличия дизартрии с временем от дебюта до начала терапии, функциональным классом, числом моторных навыков, с числом копий гена *SMN2* и возрастом дебюта не выявлены.

В группах СМА 2 «сидячий», СМА 3 и пред-СМА случаев анартрии, дисфагии и использование зондового питания не выявлено, корреляционный анализ не выполнялся. Корреляционный анализ в группе СМА 2 «лежачий» и не выполнялся в связи с ограниченным размером выборки ($n=4$).

4.4. Исследование дыхательной системы

Всем детям, включённым в исследование, проводилось комплексное исследование дыхательной системы. Оценка состояния осуществлялась на основании данных опроса, клинического осмотра и инструментальных методов исследования (спирометрия). Проводился анализ медицинской документации на предмет перенесенных респираторных событий за прошедший год: количество документально подтверждённых пневмоний любой этиологии, бронхитов, числа экстренных и плановых госпитализаций (в том числе в отделение реанимации и интенсивной терапии), длительность (часов в сутки) нахождения на ИВЛ/НИВЛ, а также использование откашливателя.

Диагноз хронической дыхательной недостаточности у пациентов со СМА устанавливался пульмонологом преимущественно на основании клинических данных: частоты дыхания, наличия одышки, признаков парадоксального дыхания. Все пациенты, имеющие ДН 1-3 степени, были объединены в одну группу - детей с симптомами ХДН.

При назначении НИВЛ применялся как проактивный подход, так и обязательное назначение при выявлении ночной гипоксемии или синдрома апноэ/гипопноэ. НИВЛ рекомендован был всем пациентам с ФК «лежачий» при наличии ХДН - независимо от показателей концентрации газов в крови, показателей спирометрии или ночной пульсоксиметрии, «сидячим» пациентам при снижении ФЖЕЛ до 50% и ниже и/или при выявлении ночной гиповентиляции или апноэ [24].

У ряда пациентов на первичном и последующих визитах присутствовали показания к проведению НИВЛ, однако на момент осмотра техника для её выполнения отсутствовала и/или родители выражали отрицательное отношение к использованию данного метода поддержки, вследствие чего НИВЛ не применялась по показаниям.

Спирометрия проводилась детям, достигшим пятилетнего возраста. Оценивалась функциональная жизненная емкость лёгких и пиковая объемная скорость выдоха.

Анализ динамики проводился среди пациентов, у которых есть данные в обеих точках: для бинарных категориальных переменных использовался тест МакНемара; для порядковых и количественных с ненормальным распределением использовался тест Вилкоксона; для количественных с нормальным распределением использовался t-тест для связанных совокупностей.

4.4.1. Клиническая оценка дыхательной системы

Динамика дыхательных тестов и респираторных событий у пациентов с разными типами СМА демонстрирует отчётливые различия, зависящие как от формы заболевания, так и от функционального статуса на старте наблюдения.

В группе СМА 1 ФК «лежачие» на старте исследования 40/59 (67,8%) пациентов имели симптомы ХДН, 36/47 (76,6%) на визите 2.0 и 29/39 (74,4%) на визите 3.0 (без статистической значимости, $p \geq 0,05$). Это демонстрирует высокую частоту встречаемости ХДН у пациентов со СМА 1 типа в течение всего периода наблюдения.

На старте обследования (визит 0.0) 14/59 (23,7%) пациентов с ХДН пациентов использовали НИВЛ <16 часов в сутки, а 11/59 (18,6%) детей нуждались в респираторной поддержке НИВЛ, но не использовали её на момент выявления ХДН. Доля нуждающихся, но

не использующих поддержку 3/47 и 2/39 (6,4% и 5,1%) пациентов на визитах 2.0 и 3.0 соответственно (без статистической значимости, $p \geq 0,05$). На визите 3.0 используют НИВЛ 18/39 (46,2%) пациентов. Данные по респираторной поддержке в группе СМА 1 на рисунке 52.

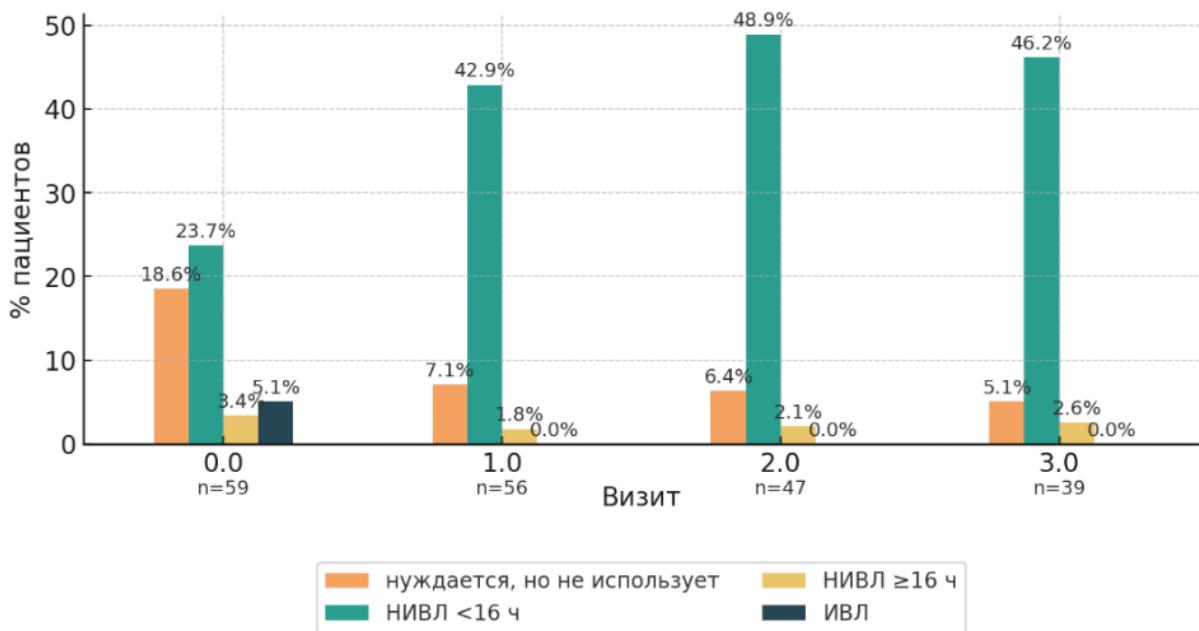


Рисунок 52 - Группа СМА 1, объем респираторной поддержки (описательная статистика)

На старте исследования постоянную НИВЛ (≥ 16 часов в сутки) использовали 2 (3,4%) пациента и 3 (5,1%) находились на постоянной ИВЛ в группе СМА 1. В этих 5 случаях необходимость в постоянной вентиляции возникла до начала патогенетической терапии в возрасте от 1 до 6 месяцев. Далее, на фоне применения патогенетической терапии и улучшения состояния дыхательной мускулатуры 4 из 5 пациента переведены с постоянной вентиляции на использование НИВЛ < 16 часов в сутки (только ночная вентиляция НИВЛ в среднем до 12 часов в сутки). В проведении НИВЛ ≥ 16 часов в сутки на протяжении всего периода наблюдения (3 года) нуждался только один ребенок.

В группе СМА 1 число пациентов с наличием хронического аспирационного бронхита оставалось без динамики: от 12/59 (20,3%) на старте до 9/39 (23,1%) на визите 3.0 ($p \geq 0,05$). По количеству респираторных событий у «лежачих» пациентов с СМА 1 типа наблюдается изменение межквартильного размаха с медианой 0 [0;0] на старте до 0 [0;1] на визите 2.0. Диапазон на всех визитах от 0 и максимум достигает значения 10 на визите 1.0. Разница в количестве респираторных событий в динамике на визитах и симптомов поражения дыхательной системы в группе СМА 1 не достигает статистической значимости.

Один ребенок из группы СМА 1 погиб через 2 года после инициации патогенетической терапии в возрасте 34 месяцев. Причиной смерти послужило развитие острой ДН на фоне основного заболевания.

У пациентов с СМА 2 динамика различается в зависимости от ФК. У «лежачих» респираторные нарушения более выражены, но группа представлена малым количеством (n=4). Два ребенка на всем протяжении исследования имели симптомы ХДН, хронический аспирационный бронхит и использовали НИВЛ (<16 часов в сутки). При этом среди них респираторные события представлены единичными случаями и статистически не значимы. Два других пациента не имели симптомов ХДН на протяжении исследования и не нуждались в НИВЛ.

У «сидячих» пациентов в группе СМА 2 на старте ХДН регистрируется у 15/48 (31,3%) пациентов, 15/38 (39,5%) на визите 2.0 и 10/23 (43,5%) на визите 3.0, без динамики. Необходимость в респираторной поддержке варьируется от 14/48 (29,2%) на старте до 12/38 (31,6%) на визите 2.0, без тенденции к улучшению или ухудшению на протяжении всего исследования ($p \geq 0,05$). Доля тех, кто нуждается в поддержке, но не использует её - 13/48 (27,1%) на старте и 5/23 (21,7%) пациентов на визите 3.0. Только 1/48 (2,1%) пациент использует НИВЛ на старте и 2/23 (8,7%) на визите 3.0, что может отражать проблемы с доступностью или приверженностью к данному виду терапии в целом в группе СМА 2. Данные по респираторной поддержке в группе СМА 2 на рисунке 53.

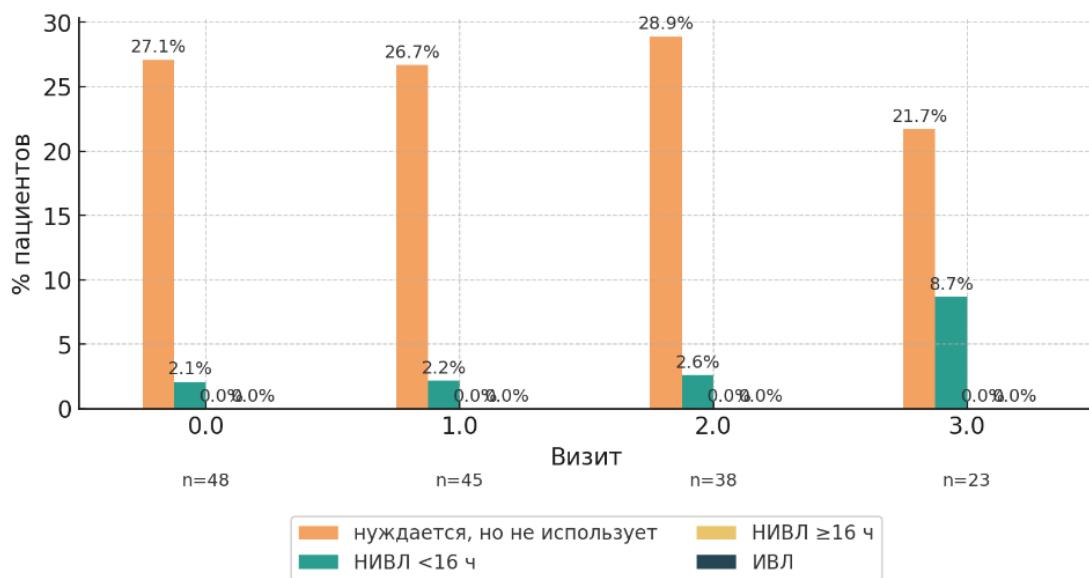


Рисунок 53 - Группа СМА 2 ФК «сидячий», объем респираторной поддержки (описательная статистика)

Хронический аспирационный бронхит в группе СМА 2 ФК «сидячий» не выявлен ни у одного пациента на протяжении всего исследования. Количество респираторных событий в

этой группе минимально: медиана по всем визитам — 0 [0;0], максимум в выборке не превышает 4 эпизодов (визит 2.0).

У пациентов в группе СМА 3 ФК «сидячие» (n=19) частота ХДН и необходимость в респираторной поддержке колеблется около 33–37% без тенденции к изменению ($p\geq0,05$). Доля тех, кто нуждается, но не использует респираторную поддержку НИВЛ, составляет 28% - 31% на всех визитах. У «ходячих» пациентов со СМА 3 типа (n=13) на всех визитах не отмечено респираторных событий, ХДН или необходимости респираторной поддержки. Данные по респираторной поддержке в группе СМА 3 на рисунке 54.

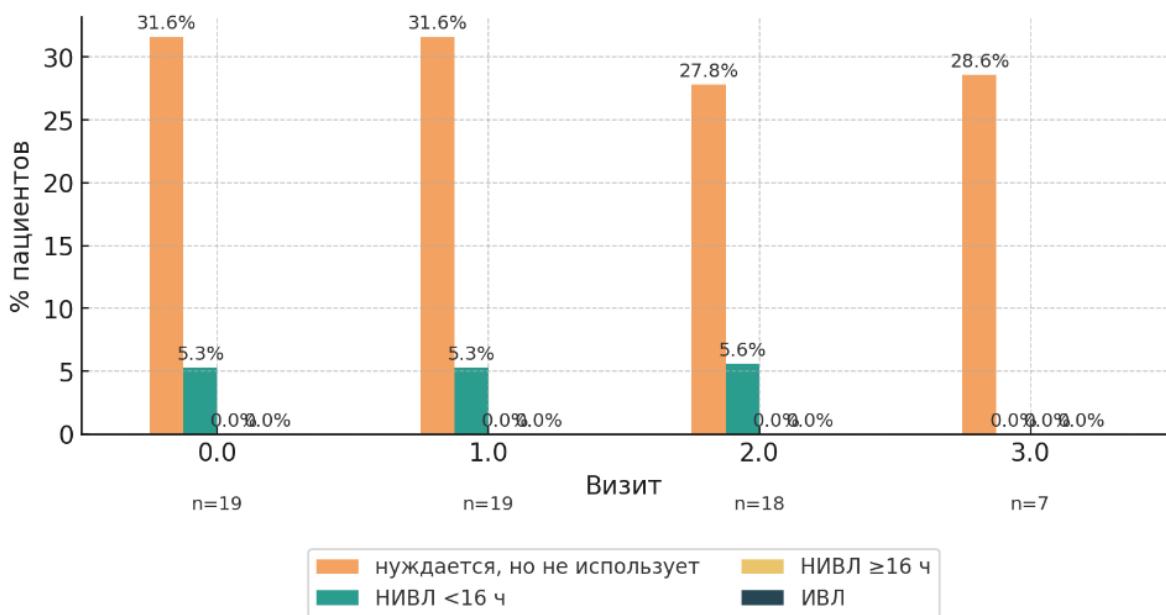


Рисунок 54 - Группа СМА 3 ФК «сидячий», объем респираторной поддержки (описательная статистика)

У пациентов в группе пред-СМА (n=6) не отмечено симптомов ХДН, необходимости респираторной поддержки и респираторных событий на всех проведенных визитах.

Корреляционный анализ. Проведён корреляционный анализ между необходимостью респираторной поддержки (НИВЛ) и факторами: возраст дебюта, число копий гена *SMN2*, интервал от дебюта заболевания до начала терапии, функциональным классом и число моторных навыков.

- СМА 1 ФК «лежачий»: необходимость респираторной поддержки значимо коррелировала с числом копий гена *SMN2* ($p<0,001$), возрастом дебюта ($p<0,001$), функциональным классом ($p<0,001$) и числом моторных навыков ($p<0,001$). Корреляции с временем от дебюта до начала терапии не выявлено.
- СМА 2 ФК «сидячий»: необходимость респираторной поддержки значимо коррелировала с возрастом дебюта ($p=0,009$), временем от дебюта до начала терапии

($p<0,001$), функциональным классом ($p=0,030$) и числом моторных навыков ($p<0,001$). Корреляции с числом копий гена *SMN2* не выявлено.

- СМА 3 ФК «сидячий»: необходимость респираторной поддержки значимо коррелировала с временем от дебюта до начала терапии ($p<0,001$) и числом моторных навыков ($p<0,001$). Корреляции с числом копий гена *SMN2*, возрастом дебюта и функциональным классом не выявлены.
- СМА 3 ФК «ходячий» и пред-СМА случаев необходимости респираторной поддержки не отмечено; корреляционный анализ не проводился.

4.4.2. Инструментальная диагностика функции дыхания

Инструментальную оценку функции внешнего дыхания проводили у детей по достижении ими 4-летнего возраста. Программа обследования включала спирометрию с определением форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) и тест кашлевого потока (ПОС). У части участников оценка выполнялась неоднократно на протяжении всего периода наблюдения. Нормативные значения ФЖЕЛ обычно составляют 80–120% от предсказанных значений, рассчитанных с учётом индивидуальных параметров пациента. В анализ включены значения форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), представленные в процентах от должных величин ($M \pm SD$).

Дельта от старта определялась как разница между значением показателя в оцениваемой точке и его исходным значением в точке 0.0. Аналогично, дельта за год рассчитывалась как разница между значением показателя в оцениваемой точке и значением, полученным годом ранее. Для оценки статистической значимости использовались разные методы в зависимости от показателя: для ФЖЕЛ и ПОС применялся *t*-тест для связанных совокупностей. В анализ включались только те пациенты, у которых имелись данные в обеих сравниваемых точках. Следует учитывать, что различия между точками могли остаться статистически недостоверными вследствие низкой мощности анализа, связанной с небольшим числом наблюдений.

4.4.2.1. Оценка показателя форсированной жизненной ёмкости лёгких

У пациентов со СМА 1 ФК «лежачий» показатель ФЖЕЛ на визите 0.0 составил $59,5 \pm 46,0\%$ ($n=2$), и на визите 3.0 у тех же двух пациентов - $63,0 \pm 14,1\%$ ($n=2$) (Таблица 18). У пациентов со СМА 2 ФК «лежачий» показатели ФЖЕЛ были: $45,0 \pm 7,1\%$ на визите 0.0 ($n=2$);

$31,0 \pm 7,1\%$ ($n=2$) на визите 1.0; $31,0 \pm 18,4\%$ ($n=2$) на визите 2.0 и на визите 3.0 обследован только один пациент (ФЖЕЛ - 17,0%). Учитывая крайне малую выборку в группах «лежачих» пациентов и вариабельность данных (SD до 46%), достоверных выводов по этих группах сделать нельзя.

Таблица 18 - Показатели ФЖЕЛ в зависимости от типа СМА и функционального класса

№ визита		0.0	1.0	2.0	3.0
СМА 1	ФК «лежачий»	Есть данные, n	2	1	2
		ФЖЕЛ, $M \pm SD$, %	$59,5 \pm 46,0$	20,0	$27,5 \pm 0,7$
СМА 2	ФК «лежачий»	Есть данные, n	2	2	1
		ФЖЕЛ, $M \pm SD$, %	$45,0 \pm 7,1$	$31,0 \pm 7,1$	$31,0 \pm 18,4$
СМА 3	ФК «сидячий»	Есть данные, n	8	19	11
		ФЖЕЛ, $M \pm SD$, %	$73,9 \pm 20,4$	$71,8 \pm 18,0$	$71,9 \pm 21,8$
	ФК «ходячий»	Есть данные, n	8	16	6
		ФЖЕЛ, $M \pm SD$, %	$86,8 \pm 14,6$	$76,8 \pm 26,5$	$76,4 \pm 25,3$
	ФК «ходячий»	Есть данные, n	5	9	5
		ФЖЕЛ, $M \pm SD$, %	$102,8 \pm 14,3$	$93,1 \pm 11,4$	$98,1 \pm 25,0$
					$102,8 \pm 20,9$

У пациентов со СМА 2 ФК «сидячий» на визите 0.0 ФЖЕЛ — $73,9 \pm 20,4\%$ ($n=8$), на визите 1.0 — $71,8 \pm 18,0\%$ ($n=19$), 2.0 — $71,9 \pm 21,8\%$ ($n=19$), 3.0 — $76,1 \pm 24,3\%$ ($n=11$). Показатели удерживались без изменений 72–76%. Только на втором году наблюдения (между визитами 1.0 и 2.0), отмечено достоверное увеличение ФЖЕЛ (дельта за год $+9,7 \pm 13,7\%$, $p=0,026$). На третьем году дельта за год составила $+10,7 \pm 15,1$ без статистической значимости.

У пациентов со СМА 3 ФК «сидячий» исходно на визите 0.0 отмечались значения ФЖЕЛ $86,8 \pm 14,6\%$ ($n=8$), на визите 1.0 — $76,8 \pm 26,5\%$ ($n=16$), 2.0 — $76,4 \pm 25,3\%$ ($n=15$), 3.0 — $70,0 \pm 18,2\%$ ($n=6$). Статистически достоверных изменений в этой группе получено не было ($p \geq 0,05$).

У «ходячих» пациентов со СМА 3 показатель ФЖЕЛ оставался в пределах должностных значений на протяжении всего периода наблюдения. На старте терапии (визит 0.0) значения соответствовали физиологической норме — $102,8 \pm 14,3\%$ ($n=5$). На визите 1.0 значения составили $93,1 \pm 11,4\%$ ($n=9$), на визите 2.0 — $98,1 \pm 25,0\%$ ($n=11$), а к визиту 3.0 — $102,8 \pm 20,9\%$ ($n=5$). Несмотря на колебания показателей, статистически значимой динамики выявлено не было ($p \geq 0,05$).

В группе пред-СМА ($n=6$) данные отсутствовали в силу возраста.

Таким образом, исходно наиболее низкие значения ФЖЕЛ наблюдались у пациентов со СМА 1 и СМА 2 ФК «лежачий», что соответствовало тяжёлым рестриктивным нарушениям.

Однако, учитывая крайне малое количество обследованных в этих группах ($n=2$), данные спирометрии следует рассматривать с осторожностью, интерпретация данных не возможна, данные нужно подтверждать в более крупных выборках в будущем. У «сидячих» пациентов со СМА 2 и СМА 3 показатели соответствовали лёгким рестриктивным нарушениям, тогда как у «ходячих» пациентов со СМА 3 они оставались в пределах нормы. В динамике показатели ФЖЕЛ в группах «сидячих» и «ходячих» пациентов оставались стабильными, достоверное улучшение показателя ФЖЕЛ выявлено только у пациентов со СМА 2 ФК «сидячий» на втором году наблюдения ($p=0,026$).

Корреляционный анализ. Проведен корреляционный анализ показателя ФЖЕЛ в группах с возрастом дебюта, числом копий гена *SMN2*, временем от дебюта до старта терапии, функциональным классом и числом моторных навыков.

- СМА 2 ФК «сидячий»: ФЖЕЛ положительно коррелировала с числом моторных навыков ($r=0,532$; $p<0,001$). Корреляции с числом копий гена *SMN2*, возрастом дебюта, временем от дебюта до начала терапии и функциональным классом не были выявлены.
- СМА 3 ФК «сидячий»: ФЖЕЛ отрицательно коррелировала с временем от дебюта до начала терапии ($r=-0,304$; $p=0,043$), положительно — с числом моторных навыков ($r=0,446$; $p=0,002$). Корреляции с числом копий гена *SMN2*, с возрастом дебюта и функциональным классом не были выявлены.
- СМА 3 ФК «ходячий»: корреляций не выявлено. Функциональный класс и число моторных навыков не оценивались (во всех случаях максимальные значения).

В группе пред-СМА ($n=6$) данные отсутствуют.

4.4.2.2. Оценка показателя пиковой объемной скорости выдоха

Показатели пиковой объёмной скорости (ПОС) у детей варьируют в зависимости от типа СМА и функционального класса. Критическими считаются значения: ПОС <180 л/мин — недостаточен для эффективного кашля и ассоциируется с высоким риском задержки секрета и инфекций дыхательных путей; ПОС <270 л/мин — указывает на повышенный риск инфекционных осложнений. Результаты обследований показателя ПОС в разных группах представлено в таблице 19.

У «лежачих» пациентов СМА 1 и СМА 2 ФК ($n=2$) исходные значения ПОС были крайне низкими ($92,5 \pm 31,8$ л/мин и $48,0 \pm 12,7$ соответственно). К третьему году наблюдения (3.0) изменения без статистической значимости ($p\geq0,05$). Учитывая крайне малую выборку и вариабельность данных, достоверных выводов в этих группах сделать нельзя.

В группе СМА 2 ФК «сидячий» (n=9) исходный уровень ПОС составлял $162,1 \pm 35,0$ л/мин. На втором году наблюдения (визит 2.0, n=18) выявлено достоверное улучшение относительно старта терапии - дельта $+37,5 \pm 29,7$ л/мин ($p=0,016$). Дельта за третий год составила $14,9 \pm 48,2$, достигая значений ПОС $176,2 \pm 60,9$ л/мин, хотя статистической значимости изменение на третьем году не достигнуто ($p\geq0,05$).

Таблица 19 - Пиковая скорость кашля

№ визита			0.0	1.0	2.0	3.0
СМА 1	ФК «лежачий»	Есть данные, n	2	1	2	2
		ПОС, M \pm SD, л/мин	$92,5 \pm 31,8$	67,20	$71,10 \pm 18,24$	$74,10 \pm 2,97$
СМА 2	ФК «лежачий»	Есть данные, n	2	2	2	1
		ПОС, M \pm SD, л/мин	$48,0 \pm 12,7$	$34,00 \pm 12,73$	$68,50 \pm 38,89$	96,00
СМА 3	ФК «сидячий»	Есть данные, n	9	19	18	11
		ПОС, M \pm SD, л/мин	$162,1 \pm 35,0$	$154,60 \pm 49,65$	$168,86 \pm 57,31$	$176,18 \pm 60,87$
СМА 3	ФК «сидячий»	Есть данные, n	8	15	15	6
		ПОС, M \pm SD, л/мин	$224,1 \pm 99,3$	$234,20 \pm 121,19$	$238,53 \pm 84,25$	$283,98 \pm 142,64$
	ФК «ходячий»	Есть данные, n	5	9	11	5
		ПОС, M \pm SD, л/мин	$252,8 \pm 142,5$	$245,98 \pm 128,14$	$254,91 \pm 125,42$	$390,20 \pm 190,64$

У пациентов со СМА 3 ФК «сидячий» (n=6) исходные значения ПОС составляли $224,1 \pm 99,3$ л/мин. К визиту 3.0 показатель ПОС составил $283,9 \pm 142,6$ л/мин (n=6), без статистической значимости ($p\geq0,05$).

В группе СМА 3 ФК «ходячий» (n=5) исходное значение показателя ПОС был близкий к нормальным и составило $252,8 \pm 142,5$ л/мин. К третьему году (визит 3.0, n=5) наблюдения значения достигли значений $390,2 \pm 190,6$ л/мин, без статистической значимости ($p\geq0,05$). Дельта относительно старта терапии $+62,3 \pm 154,1$ л/мин, что может указывать на возможную сохранность кашлевого потока у этой категории пациентов.

Таким образом, наиболее выраженное нарушение кашлевого толчка выявлено у «лежачих» пациентов, значения ПОС у которых были существенно ниже критических

порогов. Учитывая крайне малую выборку, данные интерпретировать не представляются возможным, результаты необходимо подтверждать на большем количестве пациентов.

У «сидячих» и «ходячих» пациентов наблюдалась стабилизация показателей, а у СМА 2 ФК «сидячий» — статистически значимый рост показателя ПОС выявлен только к визиту 2.0 ($p=0,016$). Данные по динамике ПОС по визитам отображена на диаграмме рассеяния на рисунке 55.

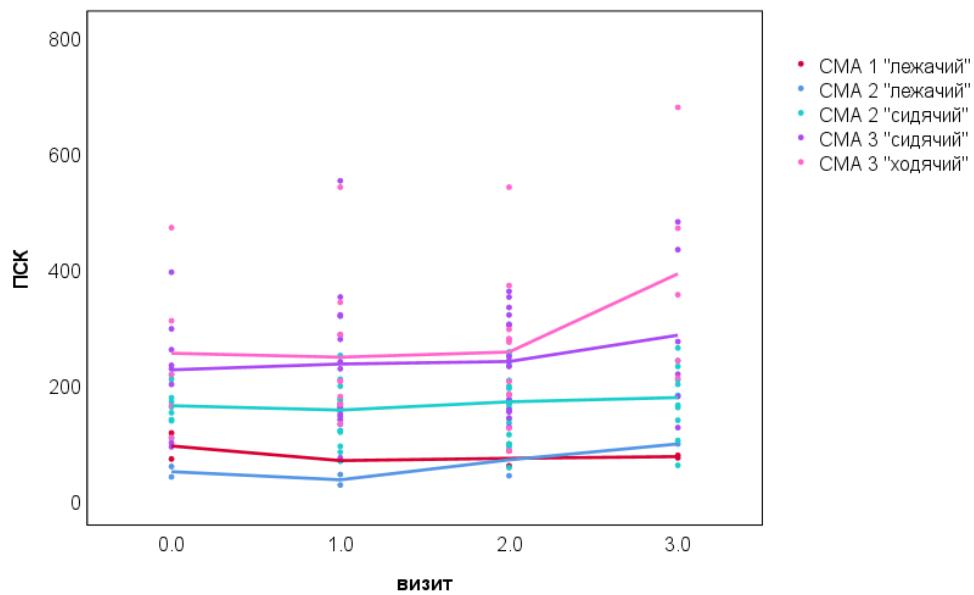


Рисунок 55 - Изменение ПОС по визитам

Корреляционный анализ. Был проведён анализ взаимосвязи показателя пиковой скорости кашля (ПОС) с возрастом дебюта, числом копий гена *SMN2*, временем от дебюта до старта терапии, функциональным классом и числом моторных навыков.

- СМА 1, ФК «лежачий»: корреляций не выявлено.
- СМА 2, ФК «сидячий»: корреляций не выявлено.
- СМА 3, ФК «сидячий»: выявлена положительная корреляция между ПОС и числом копий гена *SMN2* ($r=0,467$; $p=0,001$). Взаимосвязей с возрастом дебюта, временем от дебюта до старта терапии, функциональным классом и числом моторных навыков не выявлено.
- СМА 3, ФК «ходячий»: также установлена положительная корреляция между ПОС и числом копий гена *SMN2* ($r=0,496$; $p=0,005$). Корреляций с возрастом дебюта и временем от дебюта до старта терапии не выявлено. Функциональный класс и число моторных навыков в этой группе не анализировались, поскольку все пациенты имели максимальные значения.

В группе пред-СМА ($n=6$) анализ не проводился в связи с отсутствием данных по ПОС.

Таким образом, значимая корреляционная связь ПОС с числом копий гена *SMN2* отмечена у пациентов с СМА 3 типа (как «сидячих», так и «ходячих»). В остальных группах связи между показателем кашлевого толчка и клинико-генетическими характеристиками не выявлено.

4.4.2.3. Исследование связей показателей спирометрии с возрастом

При исследовании связи ФЖЕЛ и ПОС с возрастом единицей наблюдения («случай») считался момент времени, в который были оценены оба показателя. У одного пациента могло быть несколько «случаев» (несколько измерений), если такая оценка происходила на нескольких визитах. Поскольку возраст имел ненормальное распределение, во всех случаях применялся корреляционный анализ Спирмена. Связь ФЖЕЛ и ПОС с возрастом, а также число оцененных пациентов и «случаев» для ФЖЕЛ и ПОС приведены в таблице 20.

Таблица 20 - Связь показателей ФЖЕЛ и ПОС с возрастом

Группа	Связь ФЖЕЛ с возрастом		Связь ПОС с возрастом		Число оцененных случаев (n)
	Коэффициент корреляции Спирмена	Уровень значимости (p)	Коэффициент корреляции Спирмена	Уровень значимости (p)	
СМА 1	ФК «лежачий»	-0,709	0,074	-0,468	0,289 7 (у 4 детей)
СМА 2	ФК «лежачий»	-0,679	0,094	0,198	0,670 7 (у 2 детей)
	ФК «сидячий»	-0,040	0,768	0,570	<0,001 57 (у 26 детей)
СМА 3	ФК «сидячий»	-0,375	0,011	0,550	<0,001 45 (у 19 детей)
	ФК «ходячий»	0,116	0,542	0,698	<0,001 30 (у 12 детей)

Отмечается значимая обратная корреляция ФЖЕЛ с возрастом в группе СМА 3 «сидячий» ($p=0,011$), а также тенденции к обратной корреляции ФЖЕЛ с возрастом в группах СМА 1 и СМА 2 «лежачий» (чем старше пациент, тем ниже ФЖЕЛ, $p\leq0,094$). Связи ФЖЕЛ с возрастом отражены на диаграммах рассеяния. Для каждой клинической группы приведены линии аппроксимации. Они отражают тенденции изменения ФЖЕЛ возрастом (Рисунок 56).

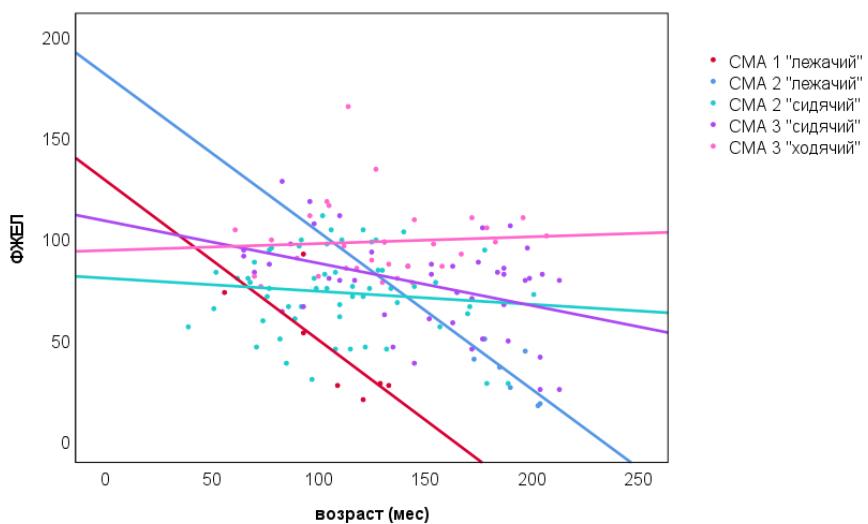


Рисунок 56 - Связь ФЖЕЛ с возрастом в разных группах

Отмечается значимая прямая корреляция ПОС с возрастом в группах СМА 2 и СМА 3 ФК «сидячий» и СМА 3 «ходячий» (чем старше пациент, тем выше показатель ПОС, $p<0,001$). Связи ПОС с возрастом отражены на диаграммах рассеяния. Для каждой клинической группы приведены линии аппроксимации. Они отражают тенденции изменения ПОС возрастом (Рисунок 57).

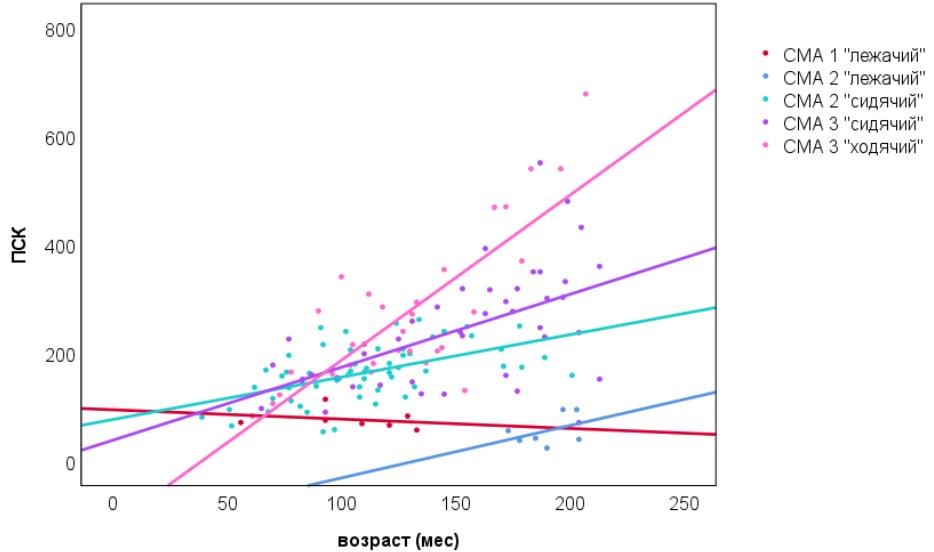


Рисунок 57 - Связь ПОС с возрастом в разных группах

4.5. Исследование скелетных деформаций

4.5.1. Оценка сколиотической деформации скелета

При разных типах СМА при естественном течении заболевания отмечается большой спектр нарушений осанки: кифоз грудного отдела, гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, сколиоз различной степени тяжести, а также деформации тазобедренных суставов, контрактуры крупных суставов, пальцев, деформации стоп и кистей.

Для оценки наличия деформаций позвоночного столба всем пациентам проводилась РГ позвоночника в одной или двух проекциях (прямая и боковая). У некоторых участников исследование выполнено в динамике на нескольких визитах. Степень сколиоза оценивалась по принятой в нашей стране шкале по Чаклину В.Д. (Чаклин, 1962):

I степень — угол Кобба $0-10^\circ$

II степень — угол Кобба $10-25^\circ$

III степень — угол Кобба $25-50^\circ$

IV степень — угол Кобба $\geq 50^\circ$

Данная классификация также имеет большое практическое значение с точки зрения определения показаний к хирургическому лечению сколиоза. Начиная с угла деформации по Коббу $\geq 50^\circ$ или высокой скоростью прогрессирования ($\geq 10^\circ$ в год) для сохранения баланса туловища, коррекции деформации грудной клетки и улучшения общего качества жизни рассматривается вопрос об оперативной коррекции позвоночника. Пациентам после проведенного оперативного лечения сколиоза оценка угла Кобба в нашем исследовании не проводилась. Количество проведённых оперативных вмешательств на позвоночнике представлено ниже в главе 4.5.6.

Уровень значимости (p) рассчитан с помощью: теста Вилкоксона, при расчете дельты и значимости использовались данные пациентов, оцененных в обеих точках. Среди обследованных пациентов в нашем исследовании отмечался большой разброс данных по наличию и степени сколиоза, а также скорости его прогрессирования.

У пациентов со СМА 1 в ФК «лежачий» медианы угла Кобба в динамике показаны на рисунке 58. Медиана угла Кобба при оценке на старте ($n=13$) составляла $7,00^\circ$ [0,00; 15,00], через 2,0 года ($n=13$) — $12,00^\circ$ [9,00; 24,00], а через 3,0 года ($n=9$) — $20,00^\circ$ [15,00; 37,00]. Динамика изменения была статистически не значимой вероятно из-за большого разброса данных и малого количества обследованных.

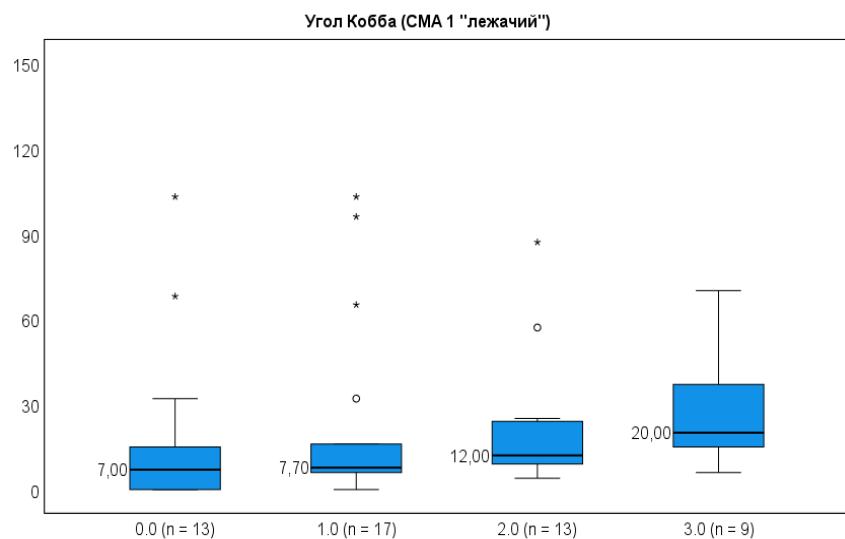


Рисунок 58 - Угол Кобба у пациентов СМА 1 ФК «лежачий»

Исследование в группе СМА 2 «лежачий» проведено у двух пациентов, на старте медиана угла Кобба составила $100,00^\circ$ [90,00; 110,00], через год $118,50^\circ$ [110,00; 127,00], что свидетельствует о тяжелых деформациях у пациентов в этой группе, но не отражает тренд группы, поскольку данные представлены только по двум пациентам. У пациентов со СМА 2 в ФК «сидячий» медиана угла Кобба на старте ($n=26$) составляла $7,50^\circ$ [4,00; 16,00], через 2 года ($n=21$) увеличение до $25,00^\circ$ [14,00; 47,00] ($p=0,003$), а через 3 года до $35,00^\circ$ [21,00; 52,00], без статистической значимости (Рисунок 59).

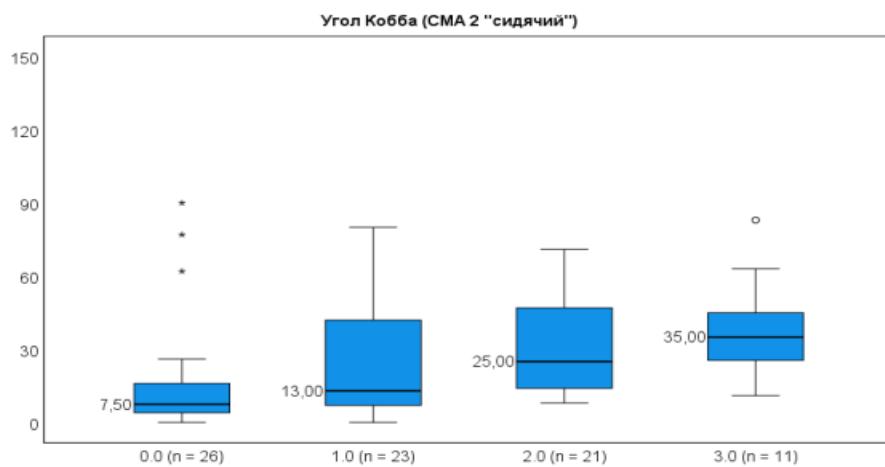


Рисунок 59 - Угол Кобба у пациентов СМА 2 «сидячий»

На рисунке 60 представлен пациент со СМА 2 с выраженной прогрессирующей S-образной деформацией позвоночника (грудопоясничный сколиоз III–IV степени по Коббу) в динамике наблюдения в положении сидя и лежа.

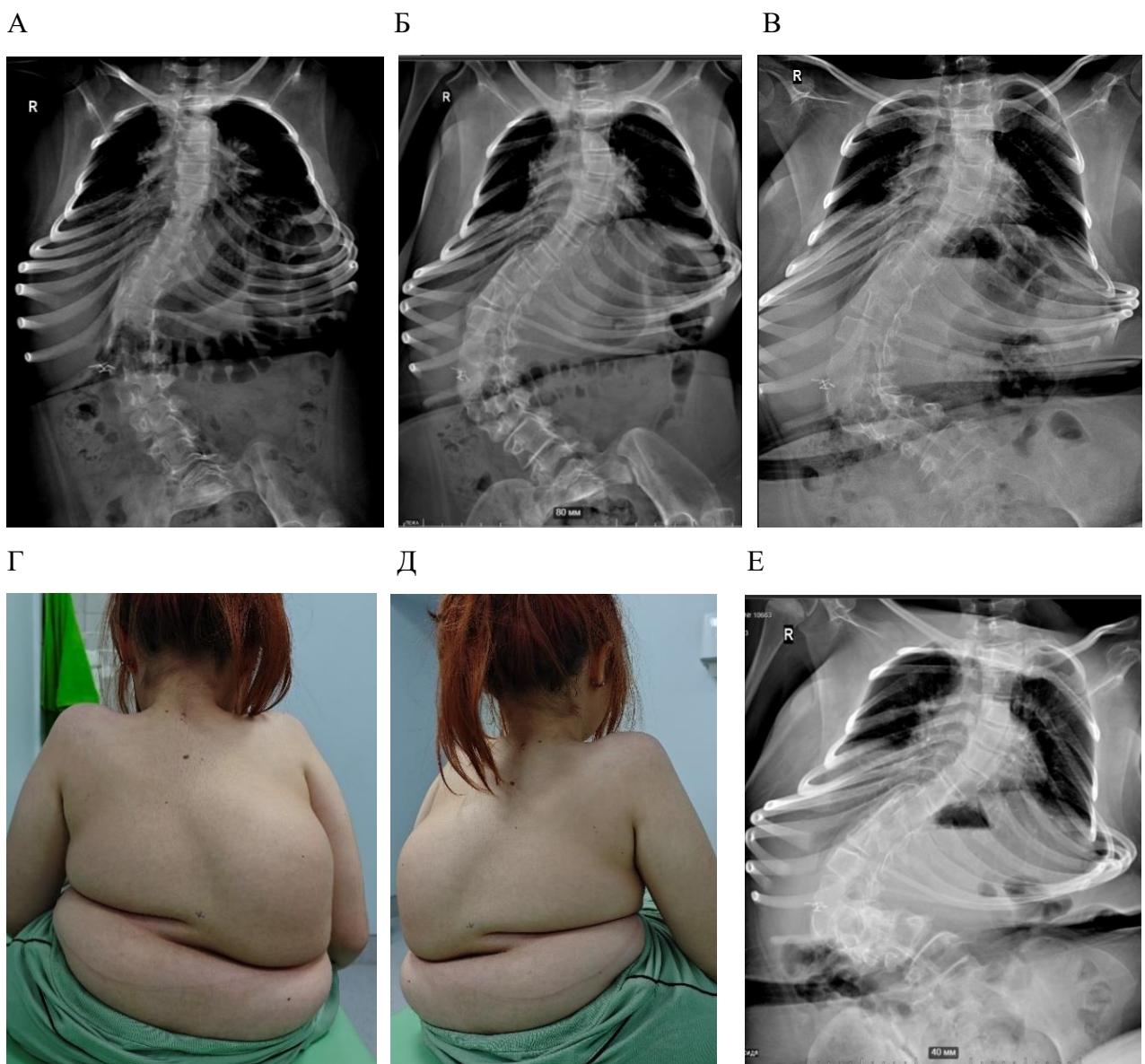


Рисунок 60 – Пациент со СМА 2 с выраженной прогрессирующей S-образной деформацией позвоночника (грудопоясничный сколиоз III–IV степени по Коббу) в динамике наблюдения:

А. Визит 1.0 - На рентгенограмме позвоночника в **положении лежа** ось грудопоясничного отдела позвоночника отклонена вправо на уровне Th2-L5, угол отклонения 47 градусов. Тела позвонков обычной формы, ротированы, высота их равномерна, структура не нарушена. S-образного сколиоза грудопоясничного отдела позвоночника III ст. по Коббу

Б. Визит 2.0 - На рентгенограмме позвоночника в **положении лежа** ось грудопоясничного отдела позвоночника отклонена влево, дуга Th1-Th7 с углом 45,8 градусов, вправо на уровне Th8-L5, угол отклонения 75,4 градусов. Тела позвонков обычной формы, ротированы, высота их равномерна, структура не нарушена. S-образного сколиоза грудопоясничного отдела позвоночника III- IV ст. по Коббу

Г. Визит 3.0 - На рентгенограмме позвоночника в **положении лежа** ось грудного отдела позвоночника отклонена влево, угол отклонения 93,5 градуса на уровне Th1-Th7. Ось поясничного отдела позвоночника отклонена вправо, угол отклонения 59,9 град. Поясничный лордоз выражен. Тела позвонков ротированы, высота их неравномерна, структура не нарушена, межпозвонковые пространства неравномерны. S-образного сколиоза грудопоясничного отдела позвоночника IV ст. по Коббу

Г-Д. Визит 3.0 - Фото пациента;

Е. Визит 3.0 - На рентгенограмме позвоночника в **положении сидя** ось грудопоясничного отдела позвоночника отклонена вправо на уровне Th8-L5, угол отклонения 129,2 градусов

В группе пациентов СМА 3 ФК «сидячий» медиана угла Кобба на старте ($n=12$) составляла $12,00^\circ$ [7,00; 56,50], через 1,0 ($n=16$) год увеличилась до $25,00^\circ$ [12,00; 45,50] относительно старта ($p=0,007$), а через 2,0 года ($n=13$) медиана составила $24,00^\circ$ [15,00; 33,00] ($p=0,012$) (Рисунок 61).

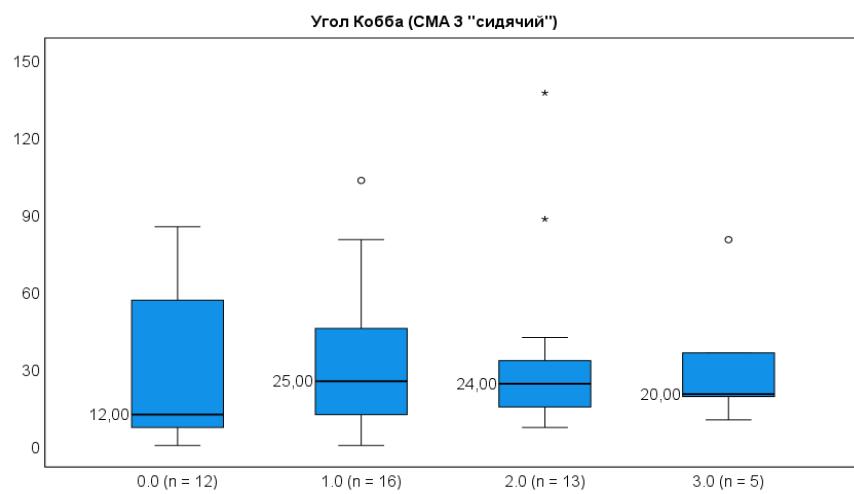


Рисунок 61 - Угол Кобба у пациентов СМА 3 «сидячий»

У пациентов СМА 3 ФК «ходячий» достоверной динамики угла Кобба не зафиксировано, медиана не превышала 10° (Рисунок 62).

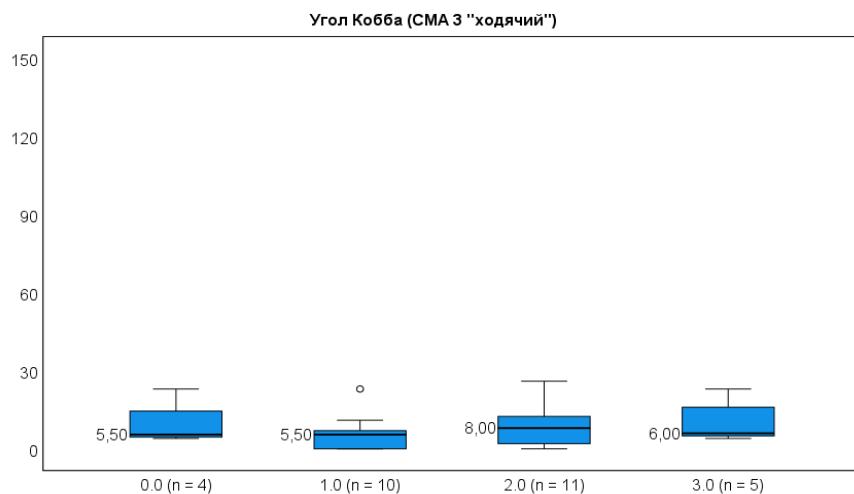


Рисунок 62 - Угол Кобба у пациентов СМА 3 «ходячий»

В группе пред-СМА ($n=6$) деформаций позвоночника не выявлено.

Таким образом в отношении сколиоза достоверное прогрессирование относительно старта угла Кобба отмечено у пациентов со СМА 2 ФК «сидячий» на 2 и 3 году ($p=0,003$ и

$p=0,005$) и у пациентов со СМА 3 ФК «сидячий» на 1 и 2 году ($p=0,007$ и $p=0,012$). В остальных группах статистически значимых изменений угла Кобба не достигнуто.

Корреляционный анализ. Проведен корреляционный анализ угла Кобба в группах с возрастом дебюта, числом копий гена *SMN2*, временем от дебюта до старта терапии, ФК и числом моторных навыков.

- СМА 1 ФК «лежачий»: угол Кобба положительно коррелировал с временем от дебюта до начала терапии ($r=0,327$; $p=0,018$), отрицательно — с числом моторных навыков ($r=-0,319$; $p=0,021$). Корреляции с числом копий гена *SMN2*, возрастом дебюта и функциональным классом не выявлены.
- СМА 2 ФК «сидячий»: угол Кобба отрицательно коррелировал с возрастом дебюта ($r=-0,277$; $p=0,012$), положительно — с временем от дебюта до начала терапии ($r=0,646$; $p<0,001$), отрицательно — с числом моторных навыков ($r=-0,421$; $p<0,001$). Корреляции с числом копий гена *SMN2* и ФК не выявлены.
- СМА 3 ФК «сидячий»: угол Кобба положительно коррелировал с временем от дебюта до начала терапии ($r=0,527$; $p<0,001$), отрицательно — с числом моторных навыков ($r=-0,433$; $p=0,003$). Корреляции с числом копий гена *SMN2*, возрастом дебюта и функциональным классом не выявлены.
- СМА 3 ФК «ходячий»: Корреляции с возрастом дебюта, числом копий гена *SMN2* и временем от дебюта до начала терапии не выявлены. Функциональный класс и число моторных навыков не оценивались (во всех случаях максимальные значения).
- Корреляционный анализ в группе пред-СМА не выполнялся в связи с отсутствием деформаций позвоночника.

4.5.2. Исследование связи изменения угла Кобба с возрастом

Для исследования связи угла Кобба с возрастом единицей наблюдения («случай») считался момент времени, в который были оценены оба показателя. У одного пациента могло быть несколько «случаев», если такая оценка происходила в нескольких временных точках. Поскольку возраст имел ненормальное распределение, во всех случаях применялся корреляционный анализ Спирмена. Связи угла Кобба с возрастом отражены на диаграммах рассеяния. Для каждой клинической группы приведены линии аппроксимации. Они отражают тенденции изменения угла Кобба с возрастом (Рисунок 63).

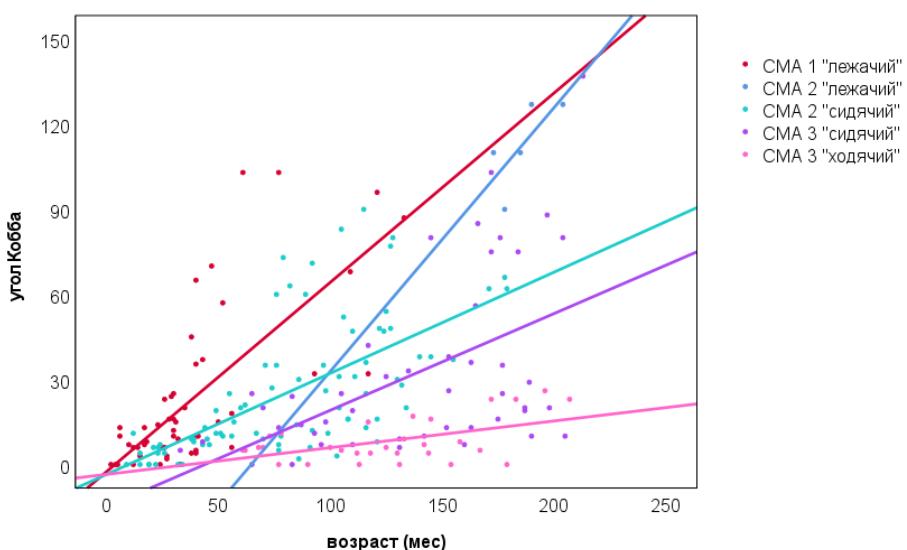


Рисунок 63 - Графическое представление связи угла Кобба с возрастом.

Отмечается значимая прямая корреляция угла Кобба с возрастом в группах:

- СМА 1 «лежащий» ($r=0,666$, $p<0,001$);
- СМА 2 «сидячий» ($r=0,728$, $p<0,001$);
- СМА 3 «сидячий» ($r=0,506$, $p<0,001$).

А также тенденция ($p=0,083$) в группе СМА 3ФК «ходячий».

4.5.3. Анализ взаимосвязи ФЖЕЛ и ПОС с выраженностью деформации позвоночника

Нами проведено исследование связи показателей ФЖЕЛ и ПОС с углом Кобба, оценённым по рентгенограмме позвоночника в прямой проекции. Единицей наблюдения («случай») считался момент времени, в который были оценены оба показателя. У одного пациента могло быть несколько «случаев», если такая оценка происходила в нескольких временных точках. Поскольку угол Кобба имел ненормальное распределение, применялся корреляционный анализ Спирмена.

Отмечается обратная корреляция показателя ФЖЕЛ с углом Кобба в группах:

- СМА 3 «сидячий» ($p\leq 0,001$);
- СМА 2 «лежащий» ($p=0,014$).

А также тенденция к обратной корреляции ФЖЕЛ с углом Кобба в группе СМА 1 «лежащий» (чем больше угол Кобба, тем ниже ФЖЕЛ, $p=0,054$). Связи угла Кобба с ФЖЕЛ отражены на диаграммах рассеяния. Для каждой клинической группы приведены линии аппроксимации. Они отражают тенденции изменения ФЖЕЛ относительно изменения угла

Кобба (Рисунок 64). Значимых связей показателей ПОС с углом Кобба во всех группах не выявлено (Рисунок 65).

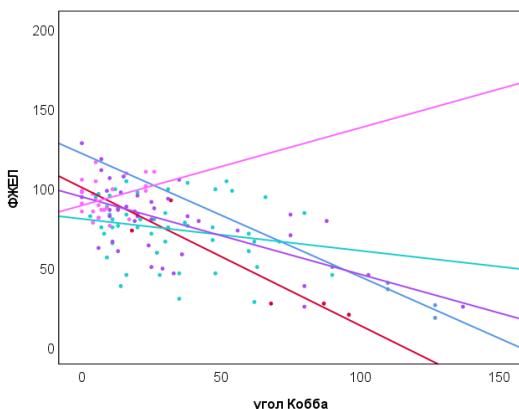


Рисунок 64 - Связь показателя ФЖЕЛ
с углом Кобба

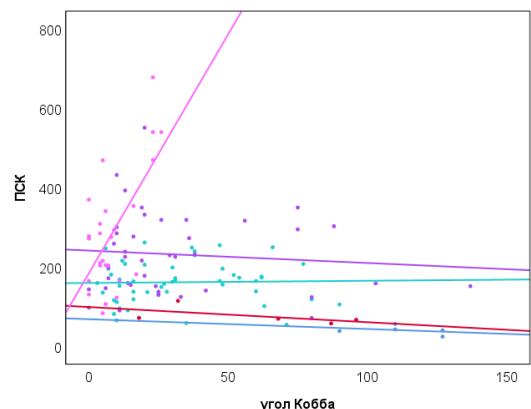


Рисунок 65 - Связь показателя ПОС
с углом Кобба

4.5.4. Исследование тазобедренных суставов

Состояние тазобедренных суставов оценивалось по данным рентгенографии (РГ) с планиметрией в прямой проекции. Для выявления деформаций и вывихов головки бедренной кости использовался индекс Реймерса — процент миграции бедренной головки (Reimers, 1980). Этот показатель широко применяется для количественной оценки степени подвывиха или вывиха тазобедренного сустава у детей с неврологическими нарушениями, включая СМА.

Нами использовались критерии положения головки в суставе:

- < 30% — нормальное положение бедренной головки;
- 33 – 70 % – подвывих бедренной головки;
- 70% — вероятный вывих.

Прогрессирование деформаций тазобедренных суставов различалось по степени выраженности в зависимости от исходного функционального статуса. Для каждого пациента по результатам рентгенографии определялся индекс Реймерса для правого и левого тазобедренного сустава, в анализ включался показатель худшей стороны. Данные исследования тазобедренных суставов представлены на рисунке 66. Динамика изменений (уровень значимости p) оценивалась относительно исходного визита (0.0).

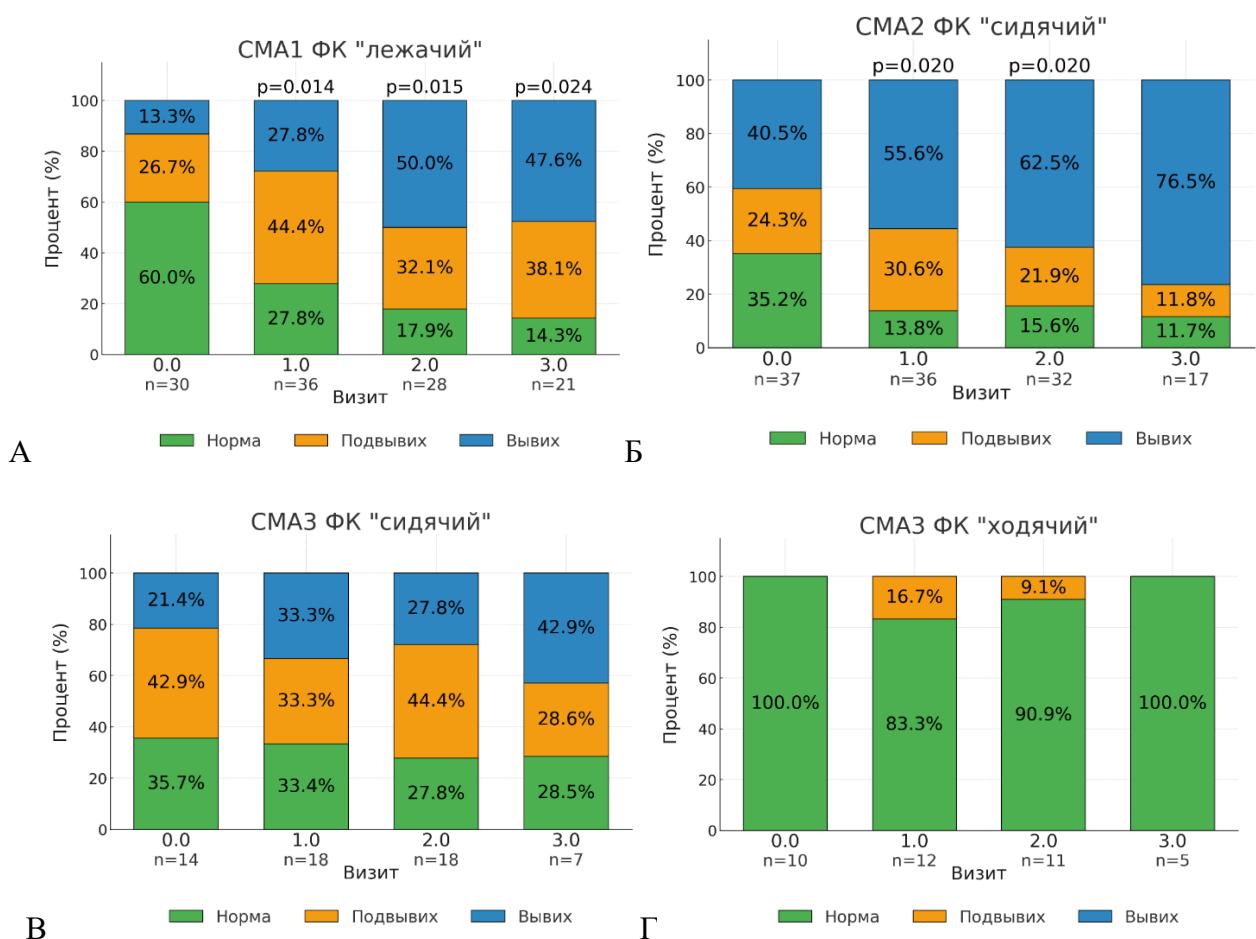


Рисунок 66 – Процент выявленных деформаций тазобедренных суставов у пациентов с различными типами СМА.

А. СМА 1 ФК «лежачий». Б. СМА 2 ФК «сидячий». В. СМА 3 ФК «сидячий». Г. СМА 3 ФК «ходячий». Примечание: n – количество обследованных.

У пациентов СМА 1 ФК «лежачий» наблюдалось достоверное увеличение частоты как подвывихов, так и вывихов тазобедренных суставов в динамике. На визите 0.0 подвывихи выявлены у 8/30 (26,7%), а вывихи — у 4/30 (13,3%) пациентов. На визите 1.0, частота подвывихов возросла до 16/36 (44,4%), а вывихов — до 10/36 (27,8%) ($p=0,014$). На визите 2.0 подвывихи составили 9/28 (32,1%), а вывихи увеличились до 14/28 (50,0%) случаев ($p=0,015$). К визиту 3.0 подвывихи регистрировались у 8/21 (38,1%), а вывихи — у 10/21 (47,6%) ($p=0,024$).

На рисунке 67 представлены рентгенографии тазобедренных суставов пациента со СМА 1 типа с прогрессирующей деформацией в динамике наблюдения. Возраст на момент патогенетической терапии составил 6 месяцев. На рентгенограмме представлены данные исследования через 2 и 3 года после старта патогенетической терапии.



Рисунок 67 - Рентгенографии тазобедренных суставов пациента со СМА 1 типа в динамике

А. Визит 2.0. По данным рентгенографии тазобедренных суставов (возраст 2 года 6 месяцев): головки бедренных костей в латеропозиции, больше справа. Линии Шентона-Менарда нарушены. Линии Кальве нарушены. Ацетабулярный Индекс справа 28,2, слева 21,3, Шеечно-Диафизарный Угол справа 167, слева 151. Контуры головок ровные, четкие. Индекс Реймерса справа 41%, слева 24%. Угол вертикального соответствия справа 47,1 градусов, слева 58,4 градусов

Б. Визит 3.0. По данным рентгенографии тазобедренных суставов (возраст 3 года 6 месяцев): головки бедренных костей в латеропозиции, больше справа. Линии Шентона-Менарда нарушены. Линии Кальве нарушены. Ацетабулярный Индекс справа 27,1, слева 23,7, Шеечно-Диафизарный Угол справа 173, слева 157. Контуры головок ровные, четкие. Индекс Реймерса справа 47(+6 за год)%, слева 32(+8 за год)%. Угол вертикального соответствия справа 43,7 градусов, слева 56,6 градусов

В группе СМА 2 ФК «лежащий» было обследовано 2 пациента: у одного из них фиксировался подвывих (1/2), у другого — вывих (1/2), при этом динамики изменений в течение всего периода наблюдения не отмечено. Статистическая значимость отсутствовала ввиду малого размера выборки.

Среди пациентов СМА 2 ФК «сидячий» на визите 0.0 подвывихи встречались у 9/37 (24,3%), а вывихи — у 15/37 (40,5%). К визиту 1.0 частота подвывихов составила 11/36 (30,6%), а вывихов — 20/36 (55,6%) ($p=0,020$). На визите 2.0 подвывихи выявлены у 7/32 (21,9%), а вывихи — у 20/32 (62,5%) ($p=0,020$). На визите 3.0 частота подвывихов снизилась до 2/17 (11,8%), тогда как доля вывихов продолжала увеличиваться и достигла 13/17 (76,5%), при этом выявлялась лишь тенденция статистической значимости ($p=0,063$).

У пациентов СМА 3 ФК «сидячий» на визите 0.0 подвывихи встречались у 6/14 (42,9%), а вывихи — у 3/14 (21,4%). К визиту 1.0 подвывихи были выявлены у 6/18 (33,3%), а вывихи — у 6/18 (33,3%). На визите 2.0 частота подвывихов составила 8/18 (44,4%), а вывихов — 5/18 (27,8%). К визиту 3.0 подвывихи сохранялись у 2/7 (28,6%), а вывихи — у 3/7 (42,9%). Динамика носила волнообразный характер (без статистической значимости, $p\geq0,083$), что указывает на отсутствие статистически достоверных изменений.

У пациентов СМА 3 ФК «ходячий» патология тазобедренных суставов встречалась крайне редко. На визите 0.0 подвывихи отсутствовали (0/10; 0,0%), на визите 1.0 зарегистрировано 2/12 (16,7%) подвывихов, при этом вывихи не наблюдались на протяжении всего периода (0/12; 0,0%) (без статистической значимости, $p \geq 0,317$).

В группе пред-СМА ($n=6$) изменений при оценке тазобедренных суставов не выявлено.

Корреляционный анализ. Проведен корреляционный анализ степени поражения тазобедренных суставов в группах с возрастом дебюта, числом копий гена *SMN2*, временем до старта терапии, ФК и числом моторных навыков.

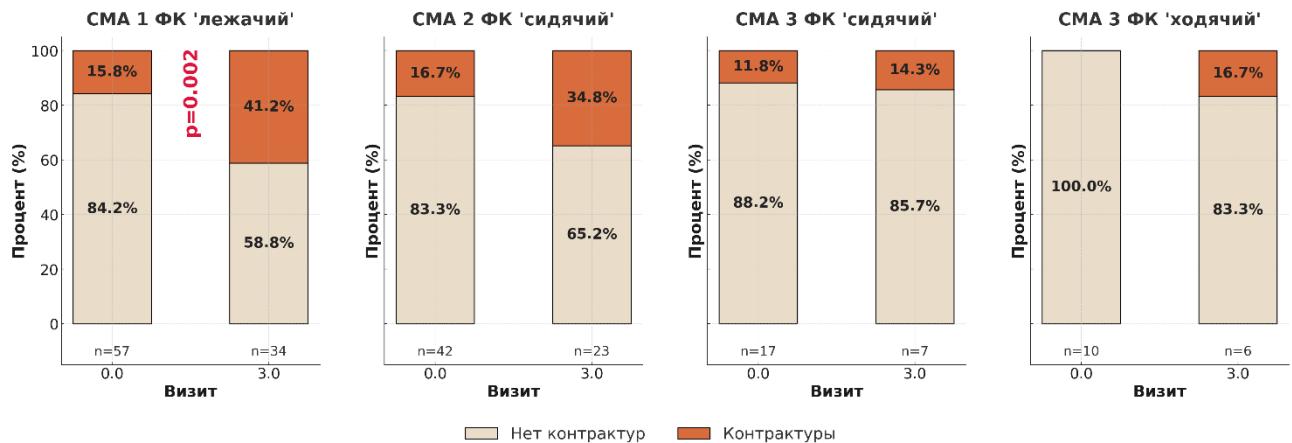
- В группе пациентов СМА 1 достоверных корреляционных связей не выявлено.
- У пациентов СМА 2 ФК «сидячий» степень поражения тазобедренных суставов была выше при более длительном времени до начала терапии ($r = 0,569; p < 0,001$), более низком ФК ($r = -0,320; p < 0,001$) и меньшем числе моторных навыков ($r = -0,423; p < 0,001$).
- У пациентов СМА 3 ФК «сидячий» степень поражения тазобедренных суставов отрицательно коррелировала с количеством моторных навыков ($r = -0,514; p < 0,001$), а также отмечалась тенденция к ее увеличению при меньшем числе копий гена *SMN2* ($r = -0,288; p = 0,088$) и при более длительном времени до начала терапии ($r = 0,221; p = 0,099$).
- У пациентов СМА 3 ФК «ходячий» степень поражения тазобедренных суставов была выше при более раннем возрасте дебюта ($r = -0,439; p = 0,006$). Функциональный класс и число моторных навыков не оценивались (поскольку во всех случаях отмечались максимальные значения).

4.5.5. Исследование деформаций нижних и верхних конечностей

Контрактуры представляют собой одно из наиболее частых ортопедических осложнений при естественном течении СМА. Частота и выраженность контрактур зависят от типа СМА и функционального статуса пациента. В настоящем исследовании оценка контрактур проводилась в рамках неврологического осмотра; количественная оценка углового ограничения движений не выполнялась. Данные исследования, полученные на визитах 0.0 и 3.0, представлены на рисунке 68.

А

Контрактуры верхних конечностей при разных типах СМА



Б

Контрактуры нижних конечностей при разных типах СМА

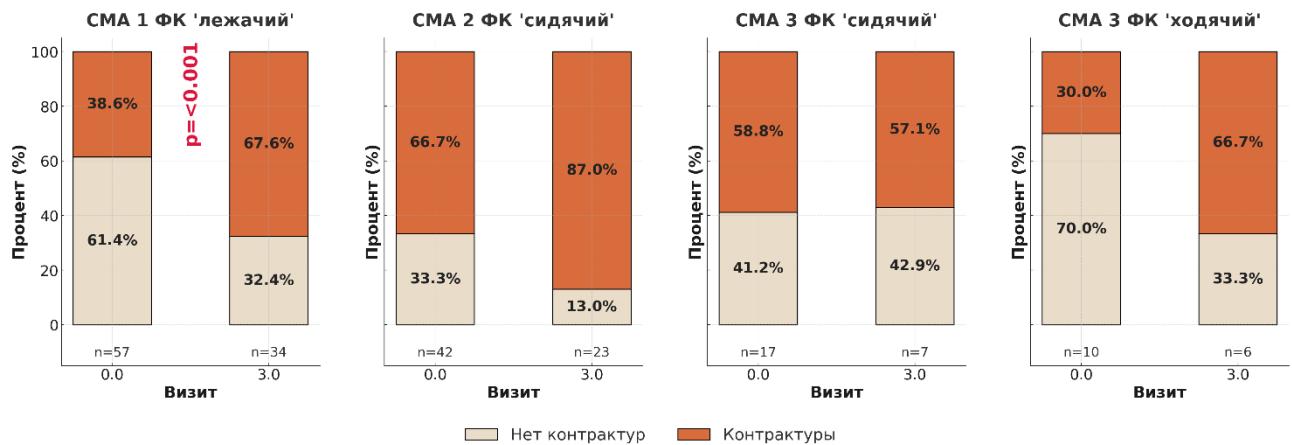


Рисунок 68 - Частота встречаемости контрактур ВК (А) и НК(Б) в разных группах пациентов со СМА на визите 0.0 и 3.0

У пациентов с СМА 1 ФК «лежащий», наблюдалось достоверное увеличение частоты контрактур верхних и нижних конечностей. Доля пациентов с контрактурами верхних конечностей возросла с 9/57 (15,8 %) на визите 0.0 до 14/34 (41,2 %) на визите 3.0 ($p = 0,002$). Доля пациентов с контрактурами нижних конечностей увеличилась с 22/57 (38,6 %) до 23/34 (67,6 %) ($p < 0,001$).

У пациентов с СМА 2 ФК «сидячий», доля контрактур верхних конечностей увеличилась с 7/42 (16,7 %) до 8/23 (34,8 %), однако различия были статистически недостоверны ($p = 0,250$). Доля контрактур нижних конечностей возросла с 28/42 (66,7 %) до 20/23 (87,0 %), также без статистически значимой динамики.

У пациентов с СМА 3 ФК «сидячий», доля контрактур верхних конечностей оставалась стабильной — 2/17 (11,8 %) на визите 0.0 и 1/7 (14,3 %) на визите 3.0 ($p = 1,000$). Доля

контрактур нижних конечностей изменялась с 10/17 (58,8 %) до 4/7 (57,1 %), без достоверных различий ($p = 1,000$). У пациентов СМА 1 - 3 ортопедические осложнения показаны на Рисунках 69-и 70.



Рисунок 69 - Ортопедические осложнения у пациентов спинальной мышечной атрофией 1 – 3 типа (А-З)



Рисунок 70- Ортопедические осложнения у пациентов спинальной мышечной атрофией 1 – 3 типа (А-Д)

У пациентов с СМА 3 ФК «ходячий», доля контрактур верхних конечностей увеличилась с 0/10 (0,0 %) до 1/6 (16,7 %) на визите 3.0, однако различия не достигали статистической значимости ($p = 1,000$). Доля контрактур нижних конечностей выросла с 3/10 (30,0 %) до 4/6 (66,7 %), также без статистически значимой динамики.

Таким образом, статистически достоверное увеличение доли пациентов с контрактурами отмечено только в группе СМА 1 ФК «лежачий»; в остальных группах достоверных изменений не выявлено, стабилизация.

В группе пред-СМА ($n=6$) контрактуры верхних и нижних конечностей отсутствовали.

На рисунке 71 представлены изображения пациентов, получивших лечение на предсимптоматической стадии заболевания.

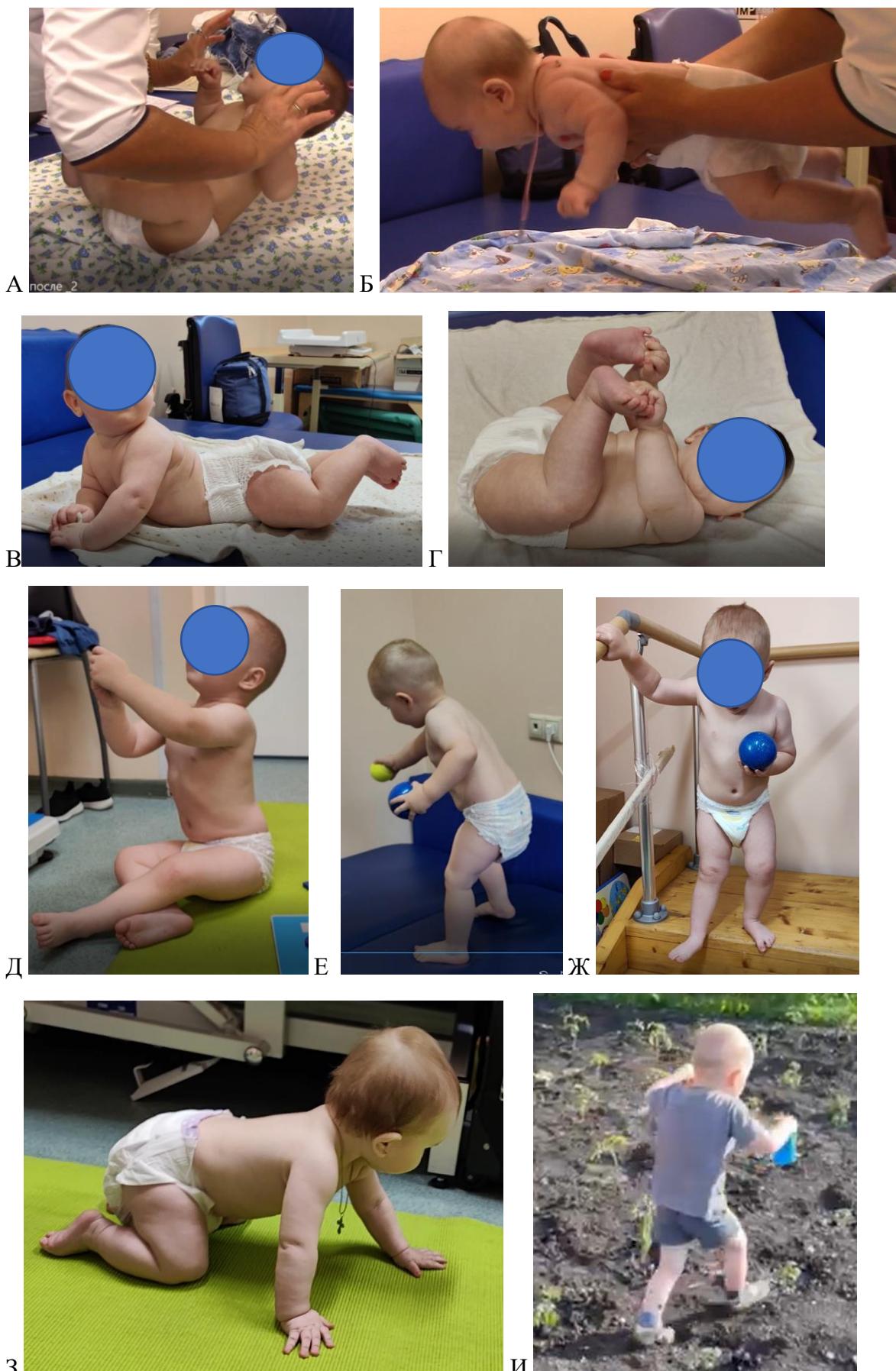


Рисунок 71 - изображения пациентов, получивших лечение на предсимптоматической стадии заболевания, группа пред-СМА (А-И)

4.5.6. Структура оперативных вмешательств

У пациентов со СМА 1 ФК «лежачий» до визита 2.0 хирургические вмешательства не выполнялись. Начиная с визита 2.0, были зарегистрированы операции: коррекция сколиоза в возрасте 77 месяцев и операция на тазобедренном суставе в возрасте 108 месяцев. К визиту 3.0 выполнена ещё одна операция по поводу сколиоза (в возрасте 123 месяцев).

У пациентов со СМА 2 ФК «лежачий» операция по коррекции сколиоза была проведена одному пациенту на визите 2.0 (в возрасте 197 месяцев). В группе СМА 2 с ФК «сидячий» хирургические вмешательства выполнялись на втором году наблюдения: проведены четыре операции по коррекции сколиоза (в возрасте 125, 165, 171 и 187 месяцев), две операции на тазобедренных суставах (75 и 89 месяцев) и одно вмешательство по поводу контрактур (81 месяц).

У пациентов со СМА 3 ФК «сидячий» хирургическое лечение также проведено к визиту 2.0: выполнены две операции по коррекции сколиоза (125 и 180 месяцев) и одна операция по устраниению контрактур (135 месяцев). В группе пациентов со СМА 3 ФК «ходячий», а также у пациентов с пред-СМА хирургические вмешательства не проводились.

Медианный возраст на момент операции для коррекции сколиоза составил:

- 100 месяцев [77; 123] при СМА 1;
- 171 месяц [165; 187] при СМА 2;
- 153 месяца [125; 180] при СМА 3.

Медианный возраст на момент для операций на тазобедренных суставах - 82 месяца [75; 89] при СМА 2.

Медианный возраст на момент операции для устраниния контрактур:

- 81 месяц при СМА 2;
- 135 месяцев при СМА 3.

Таким образом, оперативные вмешательства преимущественно требовались пациентам с более тяжёлым исходным функциональным статусом.

ГЛАВА 5. ОПИСАНИЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С НЕДОСТАТОЧНЫМ ОТВЕТОМ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

5.1. Общая характеристика пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию

Согласно предложенным критериям недостаточного ответа на патогенетическую терапию (Таблица 6, Раздел 2.6.) среди всех пациентов (n=149) участвующих в исследовании отобраны дети с недостаточным ответом.

Анализ группы детей с недостаточным ответом на патогенетической терапию проводился, как по совокупности выявленных детей, так и по каждому отдельно выявленному случаю (далее «событие»). Выбор такой тактики предложен, учитывая, что у некоторых детей были выявлены «события» на нескольких визитах.

Всего в группу с недостаточным ответом на патогенетической терапию (хотя бы на одном из визитов) отнесено 51 (34,2%) пациент из всех обследованных (n=149). Среди трех типов СМА наиболее часто встречается недостаточный ответ в группе СМА 1 (n=59) – 23 (39%) пациента, несколько ниже в группе СМА 2 (n=52) – 18 (34,6%) и 19 (31,2%) пациента в группе СМА 3 (n=32) (Рисунок 72). В группе Пред-СМА (n=6) пациентов с недостаточным ответом не выявлено.

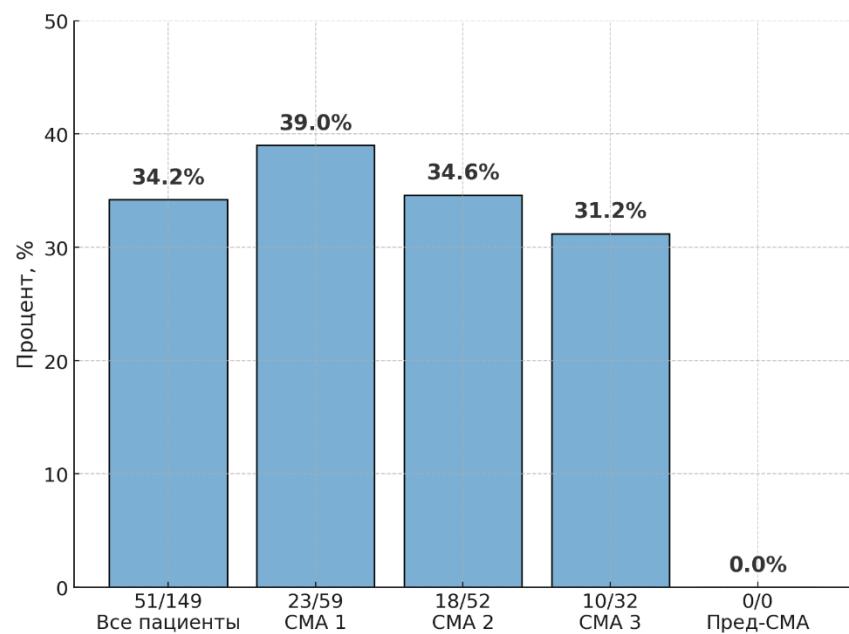


Рисунок 72 - Доля детей со СМА в группах с недостаточным ответом на патогенетическую терапию

Клинико-анамнестические характеристики выявленных пациентов с недостаточным ответом представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Клинико-анамнестические характеристики выявленных пациентов с недостаточным ответом на патогенетической терапию

Характеристика пациентов		Все пациенты, n=51			Уровень значимости для различий между типами СМА (р)
		CMA 1 n = 23	CMA 2 n = 18	CMA 3 n = 10	
Пол	мужской, n (%)	11 (47,8%)	10 (55,6%)	5 (50,0%)	0,933
	женский, n (%)	12 (52,2%)	8 (44,4%)	5 (50,0%)	
Возраст на момент включения (мес.), Me [Q1; Q3]		7,0 [5,0; 20,0]	95,0 [56,0;127,0]	102,5 [93,0; 166,0]	<0,001
Возраст на момент дебюта (мес.), Me [Q1; Q3]		1,0 [1,0; 4,0]	9,5 [6,0; 12,0]	18,0 [13,0; 24,0]	<0,001
Возраст на момент начала терапии (мес.), Me [Q1; Q3]		8,0 [4,0; 20,0]	98,0 [56,0;137,0]	103,5 [90,0; 167,0]	<0,001
Время от дебюта до начала терапии (мес.), Me [Q1; Q3]		6,0 [3,0; 16,0]	90,0 [49,0;125,0]	92,5 [72,0; 149,0]	<0,001
Вид патогенетической терапии	ОА, n (%)	2 (8,7%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	0,020
	РД, n (%)	5 (21,7%)	6 (33,3%)	1 (10,0%)	
	НС, n (%)	6 (26,1%)	10 (55,6%)	9 (90,0%)	
	НС/ОА, n (%)	5 (21,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	РД → ОА, n (%)	5 (21,7%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
	НС → РД → ОА, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Мутация	Делеция экзонов 7-8, n (%)	22 (95,7%)	17 (94,4%)	7 (70,0%)	0,091
	Делеция экзона 7, n (%)	1 (4,3%)	1 (5,6%)	2 (20,0%)	
	Точечная мутация, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)	
Число копий гена SMN2	2, n (%)	16 (69,6%)	2 (11,1%)	0 (0,0%)	<0,001
	3, n (%)	5 (21,7%)	15 (83,3%)	8 (80,0%)	
	4, n (%)	2 (8,7%)	1 (5,6%)	2 (20,0%)	
ФК на старте терапии	«лежачий», n (%)	23 (100,0%)	2 (11,1%)	0 (0,0%)	<0,001
	«сидячий», n (%)	0 (0,0%)	16 (88,9%)	7 (70,0%)	
	«ходячий», n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (30,0%)	
Летальный исход	нет, n (%)	22 (95,7%)	18 (100,0%)	10 (100,0%)	1,000
	да, n (%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Продолжение Таблицы 21

Возраст на момент первого «события» (мес.), Ме [Q1; Q3]	29,0 [17,0; 41,0]	108,0 [92,0; 170,0]	131,0 [100,0; 187,0]	<0,001
Время от терапии до первого «события» (мес.), Ме [Q1; Q3]	20,0 [11,0; 26,0]	21,0 [10,0; 31,0]	23,0 [19,0; 28,0]	0,806
Число «событий» у одного ребенка	1, n (%)	13 (56,5%)	8 (44,4%)	0,554
	2, n (%)	8 (34,8%)	8 (44,4%)	
	3, n (%)	2 (8,7%)	1 (5,6%)	
	4, n (%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
Моторные «события»	нет, n (%)	20 (87,0%)	8 (44,4%)	<0,001
	да, n (%)	3 (13,0%)	10 (55,6%)	
Респираторные «события»	нет, n (%)	1 (4,3%)	5 (27,8%)	<0,001
	да, n (%)	22 (95,7%)	13 (72,2%)	
Бульбарные «события»	нет, n (%)	23 (100,0%)	18 (100,0%)	NA
	да, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Сочетание событий	только моторные, n (%)	1 (4,3%)	5 (27,8%)	<0,001
	только респираторные, n (%)	20 (87,0%)	8 (44,4%)	
	моторные и респираторные, n (%)	2 (8,7%)	5 (27,8%)	

Пол пациентов существенно не различался ($p=0,933$). Возрастные показатели при СМА 1 были значительно ниже, чем при СМА 2 и 3: включение — 7,0 месяцев [5,0; 20,0] против 95,0 месяцев [56,0; 127,0] и 102,5 месяцев [93,0; 166,0]; дебют — 1,0 месяц [1,0; 4,0] против 9,5 месяцев [6,0; 12,0] и 18,0 месяцев [13,0; 24,0]; начало терапии — 8,0 месяцев [4,0; 20,0] против 98,0 месяцев [56,0; 137,0] и 103,5 месяцев [90,0; 167,0] ($p<0,001$). В группе СМА 1 преобладали пациенты с 2 копиями гена *SMN2* (69,6%), тогда как при СМА 2 и 3 — с 3 копиями (83,3% и 80,0%; $p<0,001$). Различий по числу событий между группами не выявлено ($p=0,554$).

При попарном сравнении СМА 1 со СМА 2 или СМА 3, СМА 2 со СМА 3 статистически значимые различия ($p_{adj}<0,05$) наблюдаются преимущественно между СМА 1 с другими группами. Таким образом, возрастные показатели (на момент включения, дебюта, начала терапии и первого события) демонстрируют высокую значимость различий ($p_{adj}<0,001$) между СМА 1 и СМА 2 или СМА 3, тогда как сравнения СМА 2 и СМА 3 по этим параметрам показывают отсутствие различий ($p_{adj}=1,000$) или пограничные значения ($p_{adj}=0,090$ для возраста на момент дебюта). Время от дебюта до начала терапии также значимо различается между СМА 1 и остальными группами, но не между СМА 2 и СМА 3. Число копий гена *SMN2* значимо отличается между СМА 1 и СМА 2 ($p_{adj}<0,001$), а также СМА 1 и СМА 3 ($p_{adj}=0,001$), но не между СМА 2 и СМА 3. ФК на старте терапии имеет схожую динамику: значимые

различия между СМА 1 и другими группами ($p_{adj}<0,001$), но не между СМА 2 и СМА 3 ($p_{adj}=0,111$). Вид патогенетической терапии не показывает значимых различий ни в одном сравнении ($p_{adj}=0,204$; 0,051; 1,000). Анализ клинических событий выявил, что моторные события значимо различаются между СМА 1 и СМА 2 ($p_{adj}=0,018$) и СМА 1 и СМА 3 ($p_{adj}<0,001$). Респираторные события достигают значимости только в сравнениях СМА 1 со СМА 3 ($p_{adj}<0,001$) и СМА 2 со СМА 3 ($p_{adj}=0,048$). Сочетание событий демонстрирует значимые различия между СМА 1 и СМА 2 ($p_{adj}=0,039$), а также СМА 1 и СМА 3 ($p_{adj}<0,001$), но не между СМА 2 и СМА 3.

Из 149 пациентов у 51 (34,2%) отмечен недостаточный ответ: у 49% — одно событие, у 51% — множественные. Чаще всего встречались респираторные события (72,5%), реже моторные (43,1%). Повышение потребности в объеме респираторной поддержки, как и глотательных событий не выявлено. Наиболее часто фиксировались только респираторные (56,9%), реже только моторные (27,5%) или их сочетание (15,7%). Моторные события преобладали при СМА 2 — 10 (55,6%) и СМА 3 — 9 (90,0%), тогда как при СМА 1 они встречались лишь у 3 (13,0%) пациентов ($p<0,001$). В противоположность этому, респираторные события доминировали при СМА 1 — 22 (95,7%), реже при СМА 2 — 13 (72,2%) и минимально при СМА 3 — 2 (20,0%) ($p<0,001$). Детально описание выявленных «событий» в разных группах СМА в таблице 22 и на рисунке 73.

Таблица 22 - Выявленные «события» в разных группах СМА

Описание «событий» Общее число «событий», n	CMA 1, n=35	CMA 2, n=31	CMA 3, n=18	
Из них, n (%)	Снижение CHOP INTEND >4 баллов	2 (5,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Снижение HINE-2 >1 балла	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Снижение HFMSE >3 баллов	0 (0,0%)	7 (22,6%)	5 (27,8%)
	Снижение RULM >2 баллов	0 (0,0%)	4 (12,9%)	3 (16,7%)
	Снижение MFM >3%	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (22,2%)
	Снижение «6 мин» >30 метров	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Утрата ≥1 моторного навыка	0 (0,0%)	4 (12,9%)	4 (22,2%)
	Снижение ФК	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)
	Утрата глотания	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Увеличение объема использования НИВЛ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Увеличение степени ХДН	5 (14,3%)	3 (9,7%)	0 (0,0%)
	Увеличение числа респираторных событий	27 (77,1%)	12 (38,7%)	2 (11,1%)

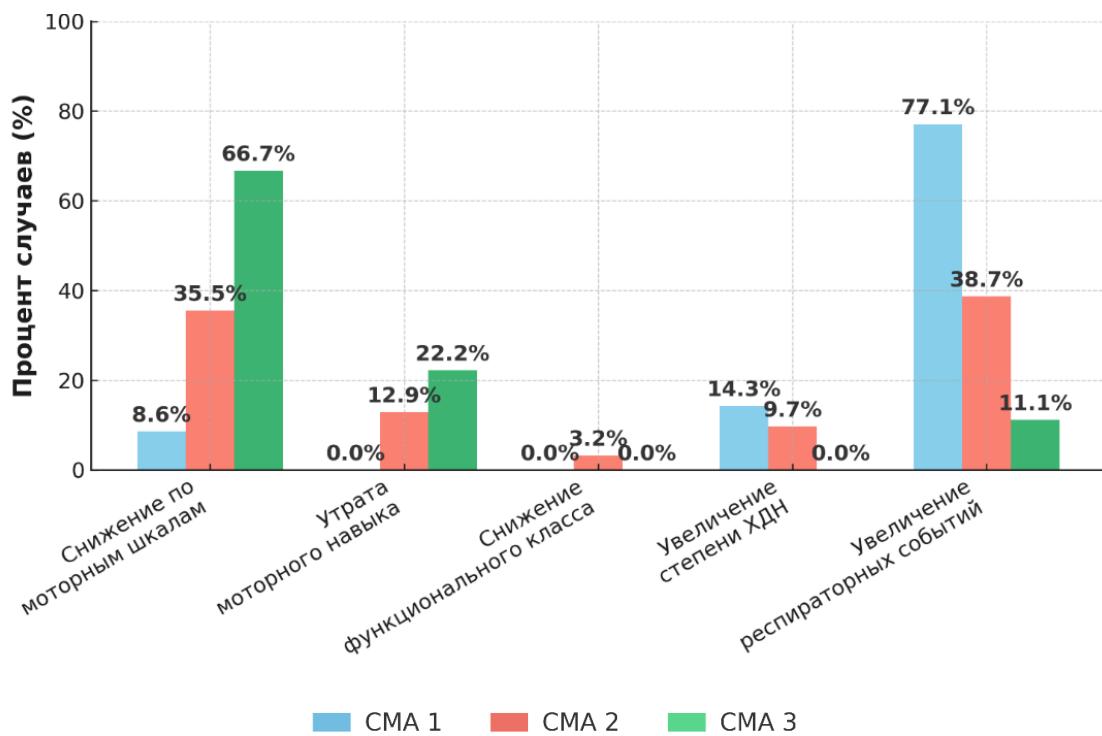


Рисунок 73 - Выявленные «события» в разных группах СМА

Полученные данные свидетельствуют о том, что недостаточный ответ на терапию формируется у значительной доли (до 1/3) пациентов со всеми типами СМА, однако спектр и частота встречаемости событий существенно различаются.

5.2. Группа СМА 1: описание пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию

Сравнение пациентов с СМА 1 с благоприятным ($n=36$; 61,0%) и недостаточным ответом ($n=23$; 39,0%) представлено в таблице 23. Пол и возрастные параметры достоверно не различались: женщины — 17 (47,2%) и 11 (47,8%), мужчины — 19 (52,8%) и 12 (52,2%) ($p=1,000$); возраст включения — 9,0 [6,0; 16,0] и 7,0 [5,0; 20,0] месяцев ($p=0,845$); дебют — 3,0 [1,0; 4,0] и 1,0 [1,0; 4,0] месяцев ($p=0,115$); начало терапии — 9,0 [5,5; 17,0] и 8,0 [4,0; 20,0] ($p=0,901$). Интервал от дебюта до терапии также не различался — 5,5 [3,0; 12,5] и 6,0 [3,0; 16,0] месяцев ($p=0,478$).

По типу терапии отмечена тенденция ($p=0,099$): ОА-монотерапия чаще применялась при благоприятном ответе — 13 (36,1%). Генетические различия были значимы ($p=0,029$): при недостаточном ответе преобладали 2 копии гена *SMN2* — 16 (69,6%) против 18 (50,0%), тогда как 3 копии чаще встречались при благоприятном — 18 (50,0%) против 5 (21,7%); 4 копии выявлены только у 2 (8,7%) пациентов с недостаточным ответом.

Функциональный статус на старте был одинаковым: все пациенты обеих групп оставались с ФК «лежачий» (36 (100,0%) и 23 (100,0%)). Летальные исходы отмечены лишь при недостаточном ответе — 1 пациент (4,3%) ($p=0,390$).

Таблица 23 – Группа СМА 1. Сравнение пациентов с благоприятным и недостаточным ответом на терапию хотя бы на одном из визитов

СМА 1 Характеристика пациентов		Пациенты с благоприятным ответом (n = 36 (61,0%))	Пациенты с недостаточным ответом (n = 23 (39,0%))	Уровень значимости для различий между типами ответа на терапию (p)
Пол	женский, n (%)	17 (47,2%)	11 (47,8%)	1,000
	мужской, n (%)	19 (52,8%)	12 (52,2%)	
Возраст на момент включения (мес.), Me [Q1; Q3]		9,0 [6,0; 16,0]	7,0 [5,0; 20,0]	0,845
Возраст на момент дебюта (мес.), Me [Q1; Q3]		3,0 [1,0; 4,0]	1,0 [1,0; 4,0]	0,115
Возраст на момент начала терапии (мес.), Me [Q1; Q3]		9,0 [5,5; 17,0]	8,0 [4,0; 20,0]	0,901
Время от дебюта до начала терапии (мес.), Me [Q1; Q3]		5,5 [3,0; 12,5]	6,0 [3,0; 16,0]	0,478
Число копий гена SMN2	2, n (%)	18 (50,0%)	16 (69,6%)	0,029
	3, n (%)	18 (50,0%)	5 (21,7%)	
	4, n (%)	0 (0,0%)	2 (8,7%)	
ФК на старте терапии	«лежачий», n (%)	36 (100,0%)	23 (100,0%)	NA
	«сидячий», n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	«ходячий», n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Летальный исход	нет, n (%)	36 (100,0%)	22 (95,7%)	0,390
	да, n (%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)	

У ряда детей в группе СМА 1 были выявлены «события» на нескольких визитах. У большинства зарегистрировано одно «событие» — у 13 (56,5%), у 8 (34,8%) отмечено два события, у 2 (8,7%) пациентов — три. Всего 35 «событий» у 23 детей.

Характеристика пациентов с недостаточным ответом на патогенетической терапию в выборке пациентов СМА 1 по числу «событий» представлена в таблице 24.

Возраст на момент «события» составил 30,0 месяцев [20,0; 40,0]. Функциональный класс пациентов на момент «события» распределился следующим образом: 26 (74,3%) были с ФК «лежачий», 9 (25,7%) — «сидячий», а ФК «ходячий» зарегистрировано не было. Степень сколиоза, оценённая в 18 случаях, составила медиану 24° [12; 35]. Все пациенты (35; 100%) нуждались в респираторной поддержке, однако 4 (11,4%) не применяли НИВЛ, несмотря на наличие показаний. Большинство (31; 88,6%) использовали НИВЛ менее 16 часов в сутки, а случаев применения НИВЛ \geq 16 часов в сутки или ИВЛ не зафиксировано. Данные о ФЖЕЛ и ПОС были ограничены (только 3 случая): медианы составили 27,0 [20,0; 73,0] и 67,2 [58,2; 72,0] соответственно. Полное отсутствие реабилитации зарегистрировано у 3 (8,8%) пациентов. Сопутствующие осложнения включали дисфагию у 16 (45,7%) пациентов и частичное или полное питание через гастростому/зонд у 17 (48,6%): частичное — у 7 (20,0%), полное — у 10 (28,6%). Ортопедические осложнения прогрессировали у части пациентов: сколиоз — у 3 (33,3% из 9 случаев), деформации тазобедренных суставов — у 7 (33,3%). Иммобилизация из-за переломов или операций в течение предшествующего года отмечалась у 3 (8,6%) и 1 (2,9%) пациента соответственно. Резкие изменения z-score ИМТ встречались редко: прибавка более +1,0 SD за год — у 1 (5,0%), потеря более -1,0 SD — у 2 (10,0%).

Таблица 24 - Характеристика пациентов с недостаточным ответом на патогенетической терапии в выборке пациентов СМА 1 по числу «событий»

Характеристика	Общее число «событий», n=35
Возраст на момент «события», Me [Q1; Q3]	30,0 [20,0; 40,0]
ФК на момент «события»	«лежачий», n (%)
	«сидячий», n (%)
	«ходячий», n (%)
Угол Кобба сколиотической дуги на момент «события», Me [Q1; Q3] (есть данные в 18 случаях)	24 [12; 35]
Объем респираторной поддержки на момент «события», n (%)	Нуждаются в НИВЛ
	Неиспользование НИВЛ (при наличии показаний) на момент «события»
	НИВЛ <16 часов в сутки
	НИВЛ \geq 16 часов в сутки
	ИВЛ
ФЖЕЛ на момент «события» n(%), Me [Q1; Q3], (есть данные в 3 случаях)	27,0 [20,0; 73,0]
ПОС на момент «события» n(л/мин) , Me [Q1; Q3], (есть данные в 3 случаях)	67,2 [58,2; 72,0]

Продолжение Таблицы 24

Наличие дисфагии на момент «события», n (%)	16 (45,7%)
Питание через гастростому/зонд на момент «события»	частичное, n (%)
	полное, n (%)
Отсутствие реабилитации на момент «события», n (%) (есть данные в 34 случаях)	3 (8,8%)
Иммобилизация в предшествующий год из-за переломов, n (%)	3 (8,6%)
Иммобилизация в предшествующий год из-за операций, n (%)	1 (2,9%)
Прогрессирование сколиоза за предшествующий год на 10 градусов и более, n (%) (есть данные в 9 случаях)	3 (33,3%)
Прогрессирование деформации тазобедренных суставов за предшествующий год, n (%) (есть данные в 21 случае)	7 (33,3%)
Резкая прибавка z-score (ИМТ/возраст) за предшествующий год (+1,0 SD), n (%) (есть данные в 20 случаях)	1 (5,0%)
Резкая потеря z-score (ИМТ/возраст) за предшествующий год (-1,0 SD), n (%) (есть данные в 20 случаях)	2 (10,0%)

5.3. Группа СМА 2: описание пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию

Сравнение пациентов с СМА 2 с благоприятным (n=34; 65,4%) и недостаточным ответом (n=18; 34,6%) представлено в таблице 25. Пол был сопоставим: женщины — 19 (55,9%) и 10 (55,6%), мужчины — 15 (44,1%) и 8 (44,4%) ($p=1,000$).

Значимые различия выявлены по возрасту: при благоприятном ответе включение в исследование — 37,0 [21,0; 71,0] месяца, при недостаточном — 95,0 [56,0; 127,0] ($p<0,001$); начало терапии — 37,5 [20,0; 67,0] и 98,0 [56,0; 137,0] месяцев соответственно ($p<0,001$). Интервал от дебюта до терапии был почти в 4 раза больше при недостаточном ответе — 90,0 [49,0; 125,0] против 24,0 [11,0; 61,0] месяцев ($p<0,001$). Возраст дебюта различий не имел — 7,0 [7,0; 10,0] и 9,5 [6,0; 12,0] ($p=0,747$).

По типу терапии статистически значимых различий не выявлено ($p=0,061$). Генетический профиль был сходным ($p=1,000$): 2 копии гена *SMN2* — у 3 (8,8%) и 2 (11,1%) пациентов; 3 копии — у 30 (88,2%) и 15 (83,3%); 4 копии — у 1 (2,9%) и 1 (5,6%).

Функциональный класс при старте терапии не различался ($p=0,602$): «лежачие» — 2 (5,9%) и 2 (11,1%), «сидячие» — 32 (94,1%) и 16 (88,9%); «ходячих» не было. Летальных исходов не зарегистрировано: все пациенты обеих групп живы к моменту анализа.

Таблица 25 – Группа СМА 2. Сравнение пациентов с благоприятным и недостаточным ответом на терапию хотя бы на одном из визитов

СМА 2 Характеристика пациентов		Пациенты с благоприятным ответом (n = 34 (65,4%))	Пациенты с недостаточным ответом (n = 18 (34,6%))	Уровень значимости для различий между типами течения (p)
Пол	женский, n (%)	19 (55,9%)	10 (55,6%)	1,000
	мужской, n (%)	15 (44,1%)	8 (44,4%)	
Возраст на момент включения (мес.), Me [Q1; Q3]		37,0 [21,0; 71,0]	95,0 [56,0; 127,0]	<0,001
Возраст на момент дебюта (мес.), Me [Q1; Q3]		7,0 [7,0; 10,0]	9,5 [6,0; 12,0]	0,747
Возраст на момент начала терапии (мес.), Me [Q1; Q3]		37,5 [20,0; 67,0]	98,0 [56,0; 137,0]	<0,001
Время от дебюта до начала терапии (мес.), Me [Q1; Q3]		24,0 [11,0; 61,0]	90,0 [49,0; 125,0]	<0,001
Число копий гена SMN2	2, n (%)	3 (8,8%)	2 (11,1%)	1,000
	3, n (%)	30 (88,2%)	15 (83,3%)	
	4, n (%)	1 (2,9%)	1 (5,6%)	
ФК на старте терапии	«лежачий», n (%)	2 (5,9%)	2 (11,1%)	0,602
	«сидячий», n (%)	32 (94,1%)	16 (88,9%)	
	«ходячий», n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Летальный исход	нет, n (%)	34 (100,0%)	18 (100,0%)	NA
	да, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

У некоторых детей в группе СМА 2 были выявлены «события» на нескольких визитах. Среди пациентов с СМА 2 по одному и двум «событиям» имели по 8 (44,4%) детей, у 1 (5,6%) ребёнка отмечено три события и ещё у 1 (5,6%) — четыре «события». Характеристика пациентов с недостаточным ответом на патогенетической терапию в выборке пациентов СМА 2 по числу «событий» представлена в таблице 26.

Таблица 26 - Характеристика пациентов с недостаточным ответом на патогенетической терапию в выборке пациентов СМА 2 по числу «событий»

«Событие»	Общее число событий, n=31	
Возраст на момент «события», Me [Q1; Q3]	110,0 [97,0; 145,0]	
ФК на момент «события»	«лежачий», n (%)	6 (19,4%)
	«сидячий», n (%)	25 (80,6%)
	«ходячий», n (%)	0 (0,0%)
Угол Кобба сколиотической дуги на момент «события», Me [Q1; Q3] (есть данные в 23 случаях)	31 [11; 47]	
Объем респираторной поддержки на момент «события», n (%)	Нуждаются в НИВЛ	31 (100%)
	Неиспользование НИВЛ (при наличии показаний) на момент «события»	13 (41,9%)
	НИВЛ <16 часов в сутки	18 (58,1%)
	НИВЛ≥16 часов в сутки	0 (0,0%)
	ИВЛ	0 (0,0%)
ФЖЕЛ на момент «события» n (%), Me [Q1; Q3], (есть данные в 26 случаях)	66,0 [44,0; 75,0]	
ПОС на момент «события» n (л/мин), Me [Q1; Q3], (есть данные в 26 случаях)	165,0 [112,0; 207,0]	
Наличие дисфагии на момент «события», n (%)	2 (6,5%)	
Питание через гастростому/зонд на момент «события»	частичное, n (%)	1 (3,2%)
	полное, n (%)	0 (0,0%)
Отсутствие реабилитации на момент «события», n (%)	14 (45,2%)	
Иммобилизация в предшествующий год из-за переломов, n (%)	0 (0,0%)	
Иммобилизация в предшествующий год из-за операций, n (%)	5 (16,1%)	
Прогрессирование сколиоза за предшествующий год на 10 градусов и более, n (%) (есть данные в 18 случаях)	10 (55,6%)	
Прогрессирование деформации тазобедренных суставов за предшествующий год, n (%) (есть данные в 28 случаях)	3 (10,7%)	
Резкая прибавка z-score (ИМТ/возраст) за предшествующий год (+1,0 SD), n (%) (есть данные в 24 случаях)	5 (20,8%)	
Резкая потеря z-score (ИМТ/возраст) за предшествующий год (-1,0 SD), n (%) (есть данные в 24 случаях)	2 (8,3%)	

Возраст на момент «события» варьировал с медианой 110,0 месяцев [97,0; 145,0]. Функциональный класс пациентов на момент «события»: 25 (80,6%) были ФК «сидячий», 6 (19,4%) — «лежачий», а ФК «ходячий» не зарегистрировано. Степень сколиоза, имела медиану 31° [11; 47]. Все пациенты требовали респираторной поддержки: 31 (100%) нуждались в НИВЛ, при этом 13 (41,9%) не использовали её, несмотря на показания. Использование НИВЛ менее 16 часов в сутки отмечено у 18 (58,1%), длительная (≥ 16 часов в

сутки) НИВЛ и инвазивная вентиляция не применялись. Данные о ФЖЕЛ и ПОС были доступны в 26 случаях: медианы составили 66,0% [44,0; 75,0] и 165,0 л/мин [112,0; 207,0] соответственно. Сопутствующие проблемы включали дисфагию — 2 (6,5%) и частичное питание через гастростому/зонд — 1 (3,2%); полное зондовое энтеральное питание отсутствовало. Реабилитация полностью отсутствовала у 14 (45,2%) пациентов. Ортопедические осложнения прогрессировали у части пациентов: сколиоз — у 10 (55,6%), деформации тазобедренных суставов — у 3 (10,7%). Иммобилизация из-за операций в предшествующем году отмечалась у 5 (16,1%), вследствие переломов — не регистрировалась. Резкие изменения z-score ИМТ (прибавка или потеря веса) встречались у 5 (20,8%) и 2 (8,3%) пациентов соответственно.

5.4. Группа СМА 3: описание пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию

Сравнение пациентов с СМА 3 с благоприятным (n=22; 68,8%) и недостаточным ответом (n=10; 31,2%) представлено в таблице 27. Пол был одинаковым: мужчины — 11 (50,0%) и 5 (50,0%), женщины — 11 (50,0%) и 5 (50,0%) ($p=1,000$).

Возрастные показатели достоверных различий не имели ($p\geq0,483$). Генетический профиль также совпадал ($p=1,000$): 3 копии гена *SMN2* — у 17 (77,3%) и 8 (80,0%) пациентов, 4 копии — у 5 (22,7%) и 2 (20,0%). Функциональный класс при старте не различался ($p=0,467$): в группе с благоприятным ответом «сидячие» — 12 (54,5%), «ходячие» — 10 (45,5%); в группе с недостаточным — 7 (70,0%) и 3 (30,0%). Летальных исходов не зарегистрировано в обеих группах.

У некоторых детей в группе СМА 3 были выявлены «события» на нескольких визитах. В когорте СМА 3 распределение было сходным: у 4 (40,0%) пациентов зафиксировано одно событие, у 4 (40,0%) — два, у 2 (20,0%) — три, случаев с четырьмя событиями не зарегистрировано.

Таблица 27 – Группа СМА 3. Сравнение пациентов с благоприятным и недостаточным ответом на терапию хотя бы на одном из визитов.

СМА 3 Характеристика пациентов		Пациенты с благоприятным ответом (n = 22 (68,8%))	Пациенты с недостаточным ответом (n = 10 (31,2%))	Уровень значимости для различий между типами течения (p)
Пол	мужской, n (%)	11 (50,0%)	5 (50,0%)	1,000
	женский, n (%)	11 (50,0%)	5 (50,0%)	
Возраст на момент включения (мес.), Me [Q1; Q3]		118,5 [68,0; 163,0]	102,5 [93,0; 166,0]	1,000
Возраст на момент дебюта (мес.), Me [Q1; Q3]		17,0 [12,0; 24,0]	18,0 [13,0; 24,0]	0,483
Возраст на момент начала терапии (мес.), Me [Q1; Q3]		119,5 [65,0; 166,0]	103,5 [90,0; 167,0]	0,984
Время от дебюта до начала терапии (мес.), Me [Q1; Q3]		105,0 [45,0; 146,0]	92,5 [72,0; 149,0]	0,857
Число копий гена SMN2	2, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
	3, n (%)	17 (77,3%)	8 (80,0%)	
	4, n (%)	5 (22,7%)	2 (20,0%)	
ФК на старте терапии	«лежачий», n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,467
	«сидячий», n (%)	12 (54,5%)	7 (70,0%)	
	«ходячий», n (%)	10 (45,5%)	3 (30,0%)	
Летальный исход	нет, n (%)	22 (100,0%)	10 (100,0%)	NA
	да, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Характеристика пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию в выборке пациентов СМА 3 по числу «событий» представлена в таблице 28.

Возраст на момент «события» составил Me = 140,0 месяцев [100,0; 187,0].

Функциональный класс пациентов на момент «события»: 14 (77,8%) были «сидячими», 4 (22,2%) — «ходячими», «лежачих» не зарегистрировано. Степень сколиоза, имела медиану 33° [15; 75]. Все пациенты нуждались в респираторной поддержке: 18 (100%) требовали НИВЛ, при этом 9 (50,0%) не использовали её, несмотря на показания. Использование НИВЛ менее 16 часов в сутки отмечено у 9 (50,0%), длительная (≥ 16 часов в сутки) НИВЛ и инвазивная вентиляция не применялись. Показатели дыхательной функции на момент «события» были следующими: ФЖЕЛ — 79,5% [67,0; 90,0], ПОС — 243,5 л/мин [141,0; 303,0]. Сопутствующие проблемы: дисфагия отсутствовала у всех пациентов, питание через

гастростому или зонд не применялось. Полное отсутствие реабилитации зафиксировано у 16 (88,9%) пациентов.

Таблица 28 - Характеристика пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию в выборке пациентов СМА 3 по числу «событий»

«Событие»	Общее число событий, n=18	
Возраст на момент «события», Me [Q1; Q3]	140,0 [100,0; 187,0]	
ФК на момент «события»	«лежачий», n (%)	0 (0,0%)
	«сидячий», n (%)	14 (77,8%)
	«ходячий», n (%)	4 (22,2%)
Угол Кобба сколиотической дуги на момент «события», Me [Q1; Q3] (есть данные в 14 случаях)	33 [15; 75]	
Объем респираторной поддержки на момент «события», n (%)	Нуждаются в НИВЛ	18 (100%)
	Неиспользование НИВЛ (при наличии показаний) на момент «события»	9 (50,0%)
	НИВЛ <16 часов в сутки	9 (50,0%)
	НИВЛ ≥16 часов в сутки	0 (0,0%)
	ИВЛ	0 (0,0%)
	ФЖЕЛ на момент «события» n (%), Me [Q1; Q3]	79,5 [67,0; 90,0]
ПОС на момент «события» n (л/мин) , Me [Q1; Q3]	243,5 [141,0; 303,0]	
Наличие дисфагии на момент «события», n (%)	0 (0,0%)	
Питание через гастростому/зонд на момент «события»	частичное, n (%)	0 (0,0%)
	полное, n (%)	0 (0,0%)
Отсутствие реабилитации на момент «события», n (%)	16 (88,9%)	
Иммобилизация в предшествующий год из-за переломов, n (%)	4 (22,2%)	
Иммобилизация в предшествующий год из-за операций, n (%)	5 (27,8%)	
Прогрессирование сколиоза за предшествующий год на 10 и более градусов, n (%) (есть данные в 11 случаях)	5 (45,5%)	
Прогрессирование деформации тазобедренных суставов за предшествующий год, n (%)	2 (11,1%)	
Резкая прибавка z-score (ИМТ/возраст) за предшествующий год (+1,0 SD), n (%) (есть данные в 15 случаях)	2 (13,3%)	
Резкая потеря z-score ИМТ/возраст за предшествующий год (-1,0 SD), n (%) (есть данные в 15 случаях)	2 (13,3%)	

Иммобилизация в предшествующий год отмечена у 4 (22,2%) пациентов вследствие переломов и у 5 (27,8%) — из-за операций. Прогрессирование ортопедических осложнений также было распространено: увеличение угла сколиоза $\geq 10^\circ$ за год наблюдалось у 5 (45,5%), деформации тазобедренных суставов прогрессировали у 2 (11,1%). Резкие изменения массы тела по z-score ИМТ за последний год встречались относительно редко: прибавка более +1,0 SD — у 2 (13,3%), потеря более -1,0 SD — также у 2 (13,3%).

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование посвящено многолетнему наблюдению за пациентами со СМА на фоне терапии инновационными препаратами для патогенетического лечения, влияющими на уровень белка SMN, такими как нусинерсен, рисдиплам, онасемноген абепарвовек. Период наблюдения составил от 1 до 3 лет.

Исследование проведено в пять этапов. В первую очередь в исследовании оценена бессобытийная выживаемость, как ключевой показатель влияния патогенетической терапии на траекторию заболевания, позволяющего сохранить жизнь. На втором этапе проведена оценка эффективности терапии по функциональным показателям: анализ объема крупных моторных навыков (по критериям ВОЗ) и смена функционального класса в динамике, оценка по функциональным моторным шкалам (CHOP INTEND, HINE-2, HFMSE, MFM-32, RULM, 6-MWT). На третьем этапе выполнен поиск потенциальных предикторов влияющих на моторное развитие, а именно смену функционального класса на более высокий уровень. На четвертом этапе исследовано влияние патогенетической терапии на неврологический и соматический статус. Оценены когнитивная, эмоциональная, коммуникативная, эмоциональная сферы развития. На пятом этапе проанализирована группа пациентов с недостаточным ответом на лечение.

В нашем исследовании приняло участие 149 пациентов с генетически подтверждённым диагнозом СМА, из них 75 (50,3%) девочек и 74 (49,7%) мальчика. Распределение по группам: 143 (96%) ребёнка с различными клиническими типами СМА (группы СМА 1, СМА 2, СМА 3) и 6 (4,0%) пациентов без симптомов СМА на момент инициации патогенетической терапии (группа пред-СМА). Всего в исследование включено 11 (7,4%) детей с установленным диагнозом по результатам РНС, но 5 из них имели симптомы СМА на момент инициации терапии. Данный размер выборки и длительность наблюдения обеспечил достаточный уровень репрезентативности. Полученные результаты в нашем исследовании имели достоверную статистическую значимость для большинства групп пациентов. Размер групп СМА 2 ФК «лежачий» (n=4) и пред-СМА (n=6) явился значимым ограничением, поскольку некоторые данные и связи могли быть не выявлены. Для оценки временной динамики проводилось сравнение связанных групп. При проведении анализа учитывались данные пациентов, имевших оценку показателя в обеих точках из сравниваемой пары. В тех случаях, когда данные ограничения могли повлиять на результаты и интерпретировать такие результаты надо с осторожностью, по тексту главы «Обсуждения» сделано соответствующее примечание.

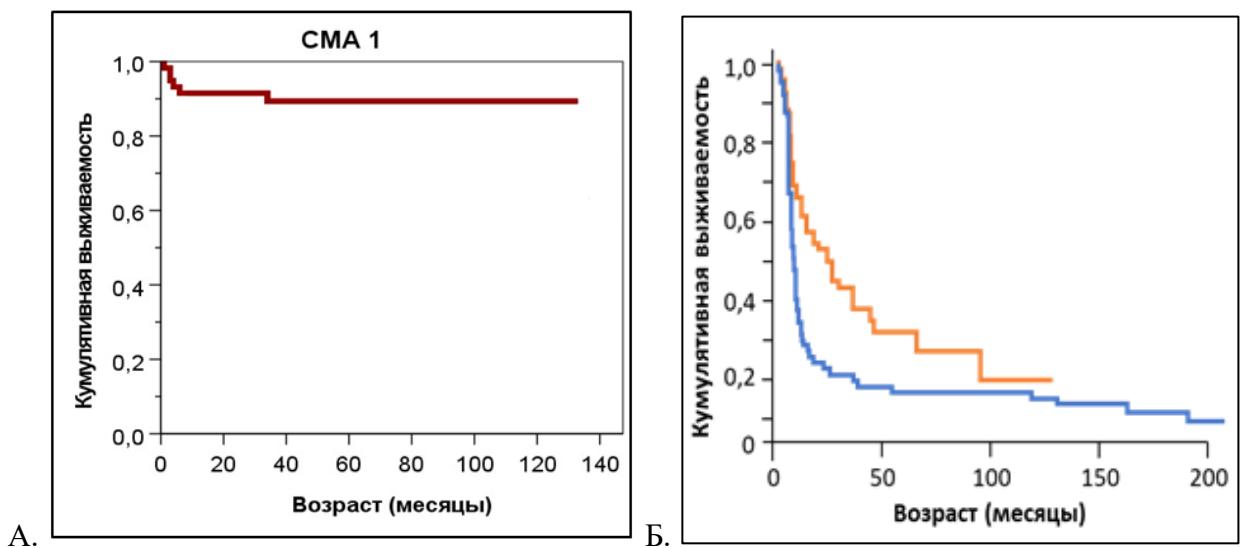
Все дети в исследовании получали патогенетическую терапию препаратами нусинерсен, рисидиплом или онасемноген абепарвовек или сменили последовательно один вид терапии на другой (НС→ОА, РД→ОА, НС→РД→ОА). По этическим соображениям группы контроля в исследовании нет. Сравнение с естественным течением заболевания проводилось по опубликованным ранее литературными данными. Медиана возраста начала патогенетического лечения всех включенных в исследование (он же возраст на момент первого визита 0,0, $p \geq 0,157$) составила 24 [9;97] месяца, а медиана периода наблюдения — 36 [24;36] месяцев. Медиана возраста на момент старта патогенетической терапии в группе пред-СМА - 2,0 [1,0;6,0], СМА 1 - 9,0 [5,0; 18,0] месяцев. Обращает на себя внимание большая задержка в инициации лечения в группе пациентов со СМА 2 - 55,0 [22,0; 100,5] и СМА 3 - 100,0 [67,0; 147,5] месяцев.

Первый этап исследования. Проведено исследование бессобытийной выживаемости пациентов в разных группах. Все события произошли только в группе СМА 1 ($n=59$). Зарегистрирован один летальный исход (1,7%), а необходимость в постоянной вентиляции лёгких, возникшая впервые до начала патогенетической терапии, зарегистрирована у 5 детей. Медиана возраста наступления события 4 [3; 6] месяца. Таким образом, доля пациентов, не достигших комбинированной конечной точки к моменту последнего наблюдения, составила 89,8% (53/59) в группе СМА 1. На фоне применения патогенетической терапии 4 ребенка переведены с постоянной вентиляции (≥ 16 часов в сутки) на ночную (менее 16 часов в сутки) в связи с улучшением функции лёгких, что недостижимо при естественном течении СМА (Finkel et al., 2014). Следует отметить, что, несмотря на уменьшение объёма респираторной поддержки эти пациенты были сохранены в категории «достигших конечной точки» при анализе исходов. Только один пациент продолжает использовать НИВЛ ≥ 16 часов на протяжении всего исследования.

В исследовании Oskoui M et al. (2007) представлены данные по выживаемости СМА 1 типа, где сравниваются два периода наблюдения: 1995–2006 годы ($n=78$) и 1980–1994 годы ($n=65$) [187]. В период 1995–2006 годы применялась проактивная нутритивная и респираторная поддержка, но патогенетическая терапия еще не использовалась. В таблице 29 приведены данные нашего исследования и данные Oskoui M. и соавт. для СМА 1 типа. На рисунке 74 Кривые Каплана-Майера для СМА 1 типа из нашего исследования и исследования Oskoui M. Несмотря на различия в дизайне исследований, чётко прослеживается различие в выживаемости, что, вероятно, отражает влияние современных подходов к патогенетическому лечению и расширенной поддерживающей терапии.

Таблица 29 - Характеристика пациентов СМА 1 типа в сравнении с историческим контролем

Показатель	Наше исследование (2022 – 2025)	Oskoui M. 1980– 1994 (до 1995)	Oskoui M. 1995– 2006 (после 1995)
Число пациентов	59	65	78
Смерть (возраст), мес.	34 (один пациент)	Ме – 7,3	Ме – 10
Умершие пациенты	1,7%	80%	35,9%
Выживаемость без постоянной вентиляции	89,8%	18,5%	47, 0%
Частота вентиляции ≥16 часов в сутки	8,5%	21,5%	43,6%
Наличие патогенетической терапии	Да	Нет	Нет



А.

Примечание:

— Родившиеся в период с 1995 по 2006 гг. (n=78), Oskoui M.

— Родившиеся в период с 1980 по 1994 гг. (n=65), Oskoui M

Рисунок 74 - Кривые Каплана-Майера для СМА 1 из нашего исследования и исследования Oskoui M et al. (2007).

А. пациенты СМА 1 из нашего исследования,

Б. Пациенты СМА 1 из исследования Oskoui M.

Таким образом, как видно из представленных данных, патогенетическая терапия улучшает прогноз у пациентов с тяжелыми формами СМА, значительно увеличивая выживаемость по сравнению с естественным течением заболевания и снижая необходимость в постоянной респираторной поддержке.

В нашем исследовании выживаемость пациентов с СМА 2, СМА 3 и пред-СМА оказалась стопроцентной: на протяжении всего периода наблюдения среди пациентов никем не достигнуто конечной точки.

Второй этап исследования. На втором этапе оценена эффективность патогенетической терапии по функциональным показателям, проведена оценка объема крупных моторных навыков, смены функционального класса и тестирование по функциональным шкалам во всех группах.

В группе СМА 1 ФК «лежачий» ($n = 59$) на старте терапии только 21/59 (35,6%) детей удерживали голову, 21/59 (1,7%) переворачивались, и ни один не сидел без опоры 10 и более секунд. К завершению наблюдения (3.0) 33/40 (82,5%) удерживали голову, 27/40 (67,5%) переворачивались, и 30/40 (75%) сидели самостоятельно 10 и более секунд. Более сложные навыки развивались реже: ползания на четвереньках достигли 4/40 (10,0%), стояния с поддержкой — 6/40 (15,0%), а ходьбы с поддержкой — 3/40 (7,5%). Самостоятельное стояние и самостоятельная ходьба не были достигнуты ни у одного пациента. Число моторных навыков статистически значимо прямо коррелирует с числом копий гена *SMN2* ($p < 0,001$) и возрастом дебюта ($p < 0,001$).

Наблюдалось значимое улучшение моторных функций к концу 3-х летнего наблюдения: 75% детей сменили ФК с «лежачего» на «сидячий» ($p < 0,001$), что недостижимо при естественном течении Ioos et al., (2004).

В исследование ANCHOVY (глобальное многоцентровое исследование естественного течения СМА 1-го типа) пациенты через 18 месяцев не достигли какого-либо уровня контроля над головой в вертикальном положении, ползания, сидения, стояния или ходьбы [76]. Полученные результаты исследования демонстрируют разрушительное течение заболевания. В исследовании ANCHOVY все пациенты первого типа СМА не сменили свой функциональный статус и остались пациентами с ФК «лежачий» или погибли, что значимо отличается от полученных нами результатов.

Появление такого навыка, как удержание головы или сидение даже для очень тяжелых пациентов критически важно. Это даёт возможность вертикализовать пациентов, облегчает уход и питание, способствует лучшей координации дыхания и глотания, снижает риск аспирации, особенно при кормлении. Это даёт возможность направленно поворачивать голову, следить за объектами и устанавливать зрительный контакт в вертикальном положении улучшает коммуникацию и взаимодействие с окружающими, что особенно важно для когнитивного и эмоционального развития у детей.

Всем детям в группе СМА 1 проводилась оценка с по шкалам CHOP INTEND, HINE-2, HFMSE, MFM-32 и RULM в зависимости от достигнутого возраста и ФК на момент оценки. У части детей со СМА 1 за период наблюдения происходило изменение ФК с «лежачего» на «сидячий» и достижение возраста двух лет, что потребовало смены шкал для оценки, что само по себе отражает значимую положительную динамику. Однако такой подход ограничивает

статистическую обработку в точке смены и требует введения дополнительных критериев для непрерывной оценки в динамике. Дети в исследовании были разделены на две подгруппы: не сменившие (№1) и сменившие (№2) моторные шкалы в период наблюдения. Дети подгруппы №1 (СМА 1 ФК «лежачий») ($n=36$) имели более ранний дебют – 1,5 [1,0; 3,0] месяцев против 4,0 [2,0; 5,0] (подгруппа №2, $n=23$) ($p\leq 0,001$), что соответствует более тяжёлой форме СМА (Ia) по классификации предложенной группой исследователей Adele D'Amico, et al., (2011). Дети между подгруппами №1 и №2 (СМА 1 ФК «лежачий») значимо отличались по числу копий гена *SMN2*, возрасту дебюта и возрасту начала терапии ($p\leq 0,024$). Все дети подгруппе №2 улучшили свой ФК до «сидячий», в отличии от подгруппы №1, где изменение ФК произошло только у половины участников 19/36 (52,8%).

В подгруппе №1 (СМА 1 ФК «лежачий») среднее значение по шкале CHOP INTEND увеличилось с 29 ± 15 до 41 ± 13 ($p < 0,001$), по шкале HINE-2 — с 3 ± 4 до 8 ± 5 ($p<0,001$), что свидетельствует о достоверном улучшении моторной функции к третьему году наблюдения. Максимальный эффект достигнут по обеим шкалам CHOP INTEND и HINE-2 в первый год исследования $+15 \pm 8$ ($p<0,001$) и $+5 \pm 4$, ($p<0,001$) соответственно.

В подгруппе №2 (СМА 1 ФК «лежачий») баллы по CHOP INTEND увеличились с 39 ± 10 до 60 ± 5 ($p < 0,001$), по HINE-2 — с 5 ± 2 до 16 ± 5 к третьему году наблюдения ($p<0,001$). Максимальный прирост отмечен за первый год после старта патогенетической терапии и составил по обеим шкалам CHOP INTEND и HINE-2 в первый год исследования $+13 \pm 6$ ($p<0,001$) и 7 ± 4 , ($p<0,017$) соответственно. В подгруппе №1 (СМА 1 ФК «лежачий»), с более ранним дебютом, прирост замедлялся к концу наблюдения, несмотря на начальный эффект в течение первых 12–24 месяцев, что мы связываем как с уменьшением числа протестированных, так и с изначальной тяжестью пациентов.

Клинически значимое улучшение (+4 балла по CHOP INTEND в год) наблюдалось в первый год в подгруппе №1 для 91,7% и в подгруппе №2 (СМА 1 ФК «лежачий») для 94% пациентов и резко снижалось в обеих подгруппах к третьему году (до 10–14%). Это отражает индивидуальную динамику пациентов, которая демонстрировала наибольший прирост по шкале в первый год $+15$ и $+23$ балла ($p<0,001$) в подгруппах соответственно. Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования рисдиплома FIREFISH, где медианный прирост составил +17 баллов за период 24 месяца. Доля пациентов, достигших прироста ≥ 4 баллов в первый год в нашем исследовании, превышает аналогичный показатель в FIREFISH (86%). Для шкалы HINE-2 в подгруппе №1 среднее улучшение составило +5 баллов в первый год и +4 балла за период наблюдения, что хорошо согласуется с медианой +4 балла в исследовании FIREFISH. Доля пациентов, достигших клинически значимого прироста по HINE-2, также оказалась выше, чем в международном исследовании (более 90% против 70%).

В подгруппе №2, демонстрирующей более высокий исходный уровень моторной функции по шкалам CHOP INTEND и HINE-2 ($p = 0,015$), показатели прироста значительно превосходит приrostы, наблюдаемые как в FIREFISH, так и в исследованиях SHINE/ENDEAR. Эти данные могут отражать более благоприятный прогноз при менее выраженной исходной тяжести заболевания, учитывая более поздний дебют пациентов в подгруппе №2 ($p \leq 0,001$).

Также следует отметить, что в нашем исследовании фиксируется отчетливое снижение темпов прироста баллов после первого года терапии, с уменьшением доли пациентов с приростом ≥ 4 баллов по CHOP INTEND до 10–14% к третьему году наблюдения. Этот тренд согласуется с динамикой в международных когортах пациентов со СМА 1 типа, где после выраженного начального улучшения по шкалам CHOP INTEND и HINE-2 в первые 12 месяцев и далее наступает стадия стабилизации (плато) [77, 113, 135, 140, 244]. Долгосрочные наблюдения, например Wik-Klokk et al., (2024), подтверждают, что после 2–3 лет терапии лишь единичные пациенты продолжают демонстрировать дальнейшие улучшения, в то время как у большинства состояние остаётся стабильным [244].

При тестировании пациентов в подгруппе №2 (СМА 1 ФК «лежачий») по шкале HFMSE средняя дельта за год составила +5 баллов, а статистическая значимость достигнута на 3 году исследования ($p=0,010$), что вероятно связано с увеличением количества протестированных пациентов (максимальное число обследованных 17 человек на визите 2.0). По шкалам RULM и MFM-32 было протестировано незначительное количество пациентов (от 1 до 9), статистически значимого улучшения не достигнуто. В среднем увеличение за год от 2,5 баллов было по шкале MFM-32, и от 1 балла по шкале RULM без статистической значимости.

Данных в литературе по тестированию пациентов по HFMSE, RULM и MFM-32 со СМА 1 типа при естественном течении – отсутствуют ввиду не достижения нужного («сидячий») ФК. Работа Mercuri et al. (2020) представляет собой обзор естественного течения СМА 1 на основании объединённых данных из трёх исследований, охватывающих младенцев до 7 месяцев ($n = 38$), не получавших терапию [172]. Было показано, что ни у одного пациента не наблюдалось спонтанного улучшения по шкале CHOP INTEND. Напротив, у детей с двумя копиями гена *SMN2* и неонатальным дебютом заболевания отмечалось среднее снижение баллов на 1,71 балла в месяц и 12,2 баллов в год. У пациентов с более поздним дебютом — снижение на 1,02 балла в месяц. Максимальные значения CHOP INTEND в исследовании Mercuri et al. (2020) не превышали 42 баллов — тогда как в нашей подгруппе №2 финальные значения достигли 60 ± 5 баллов, что превышает пределы естественного течения и указывает на выраженный эффект терапии. В подгруппе №1 нашего исследования максимальный балл достиг уровня 41 среди самых тяжелых пациентов ($p < 0,001$). Таким образом, без лечения

заболевание прогрессирует с утратой всех моторных функций, в отличие от полученных нами результатов.

Результаты оценки эффективности патогенетической терапии у пациентов с СМА 2 типа, выявили неоднородность терапевтического ответа в зависимости от исходного ФК и возраста начала лечения. В исследование были включены 52 пациента, среди которых 48 (92,3%) пациентов имели исходный ФК «сидячий» и только 4 (7,7%) пациента — «лежачий». У пациентов с исходным ФК «лежачий» смена ФК на более высокий уровень была достигнута у 2 из 4 участников, один из них достиг ФК «ходячий» и один пациент — «сидячий». Важно подчеркнуть, что медиана возраста дебюта заболевания была 6,0 [4,5; 6,5] месяцев, а начало терапии у пациентов с улучшением составило 16,5 месяцев, тогда как у тех, у кого улучшения не произошло начало патогенетической терапии — 177 месяцев. Это отражает индивидуальное течение и возможную зависимость результата терапии от времени, прошедшего между дебютом и началом терапии, но требует подтверждения в исследованиях с большей выборкой.

В группе СМА 2 ФК «сидячий», через 3 года наблюдения 91,3% пациентов остались стабильными. Только 4,3% достигли улучшения до ФК «ходячий» и 1 (4,3%) пациент ухудшился (до ФК «лежачий»). Увеличение числа моторных навыков выявлено на визитах 1.0-2.0 ($p \leq 0,039$). Число моторных навыков прямо коррелировало с возрастом дебюта ($p < 0,001$) и обратно с временем до начала терапии ($p < 0,001$). Это подчеркивает значимость ранней терапии при более ранних дебютах заболевания.

Пациенты в группе СМА 2 ФК «сидячий» также были разделены на две подгруппы в зависимости от возраста на момент включения, поскольку не только исходный статус, но и возраст влиял на выбор функциональных шкал для исследования. В подгруппе №1 (СМА 2 ФК «сидячий», $n=14$, «сидячие» пациенты, чей возраст не достиг двух лет на момент включения) отмечено статистически значимое улучшение моторных функций по шкале CHOP INTEND только на визите 0.6 ($p=0,040$), далее количество протестированных больных снижалось (дети переходили на другие шкалы в связи с достижением 2-х летнего возраста или отсутствовали визиты), что повлияло на статистическую достоверность результатов. Клинически значимое улучшение (+4 балла по шкале CHOP INTEND) наблюдалось у 80%. Средний показатель 62 ± 2 балла (при максимальном по данной шкале 64 балла) сохранялся на протяжении всего наблюдения, что свидетельствует о недостаточной чувствительности шкалы для более сильных детей. По шкале HINE-2 дельта балла за год также показывает пик прироста на 1.0 году (как и в группе СМА 1) - $+8 \pm 8$ балла. Улучшения по шкале HFMSE регистрировались, но не достигали статистической значимости, что обусловлено малым

числом наблюдений. Клинически значимое улучшение (+3 балла) наблюдалось у 100% пациентов.

Наибольшую выборку составила подгруппа №2 (СМА 2 ФК «сидячий») — пациенты с возрастом на момент начала терапии старше двух лет ($n=34$). В данной когорте улучшение ФК до «ходячий» наблюдалось только у одного пациента (2,9%), а большинство сохранили исходный «сидячий» статус. Медиана возраста начала терапии составила 73 месяца, а интервал от дебюта до инициации лечения достигал 65 месяцев. Наиболее выраженные изменения отмечались по шкале HFMSE в первые 1,5 года терапии с достижением статистически значимой разницы по сравнению со стартовыми значениями ($p \leq 0,017$). Дельта баллов за год демонстрирует наибольший прирост в первый год от старта терапии $+3 \pm 4$ балла. По шкале MFM-32 также регистрировались статистически значимые улучшения на визитах 2.0 ($p=0,037$) и 3.0 ($p=0,033$), а дельта балла за год демонстрирует пик прироста тоже в первый год наблюдения $+4,4 \pm 3,4$. При этом по шкале RULM статистически значимых различий по сравнению с исходными значениями в точке 0.0 и в сравнениях между годами не достигнуто, что свидетельствует о стабилизации состояния верхних конечностей.

Полученные результаты согласуются с международными клиническими исследованиями: в CHERISH применение нусинерсена у детей с СМА 2 (возраст 2–12 лет) привело к приросту HFMSE +4,0 балла за 15 месяцев против –1,9 в плацебо (разница +5,9; $p<0,001$), а 57% пациентов достигли ≥ 3 -балльного улучшения против 26% в контроле (Mercuri et al., 2018); в исследовании SUNFISH терапия рисдипламом у пациентов со СМА 2-3 показала среднее улучшение MFM-32 на +1,55 балла за 12 месяцев ($p=0,016$), а к 24 месяцам 32% достигли ≥ 3 балльного прироста, ещё 58% стабилизировались (Oskoui et al., 2023); в наблюдательном регистре SMArtCARE амбулаторные пациенты, получающие нусинерсен, также демонстрировали улучшение дистанции ходьбы при длительном наблюдении (Pechmann et al., 2023). В противоположность этому, в натуральном течении заболевания отмечается прогрессирующее снижение моторных функций, например, по данным Kaufmann et al. (2012) среднее снижение HFMSE к 36 месяцев составило –1,71 балла ($p = 0,01$), что подчёркивает клиническую значимость как стабилизации, так и прироста при раннем начале терапии [145].

Таким образом, проведённый анализ чётко демонстрирует, что эффективность патогенетической терапии при СМА 2 типа напрямую зависит от времени, прошедшего от дебюта заболевания до инициации терапии, особенно при раннем дебюте заболевания ($p=0,001$). Наиболее выраженный положительный эффект регистрируется у детей со СМА 2, начавших терапию в возрасте до 2 лет, что подтверждается статистически значимым приростом баллов по функциональным шкалам и улучшением функционального класса до ФК

«ходячий» в нашем исследовании. В противоположность этому, у пациентов старше 2 лет на момент начала терапии эффект лечения в большинстве случаев ограничивается стабилизацией состояния. Эти данные подчёркивают необходимость максимально ранней диагностики заболевания и инициации терапии как можно раньше у детей со СМА 2 типа для достижения клинически значимого улучшения функционального статуса.

В нашем исследовании участвовали 32 пациента с диагнозом СМА 3 типа. Среди исходно «сидячих» СМА 3 пациентов 94,7% не сменили ФК, и только у одного пациента (5,3%) зафиксировано улучшение до «ходячего» ФК, которое произошло в течение первого года после старта терапии. Улучшившийся пациент начал лечение в возрасте 34 месяцев, что значительно меньше, чем в группе без улучшения (медиана 163 месяцев), а интервал от дебюта до терапии составил лишь 22 месяца по сравнению с медианой 135,5 месяца (без статистической значимости). К группе «ходячих» понятие «смена ФК» не применимо, ухудшений не зафиксировано, все пациенты сохранили свои моторные навыки на протяжении всего периода наблюдения. Пациентов с 2 копиями гена *SMN2* в данной когорте не было.

Анализ моторных навыков показал, что у СМА 3 ФК «сидячий» пациентов к визиту 3.0 наблюдался рост появления навыка ползания на четвереньках (с 21,1% до 42,9%) и ходьбы с поддержкой (до 14,3%) без статистической значимости. Только у одного пациента к 3.0 визиту появилась способность к самостоятельной ходьбе (14,3%). Число моторных навыков обратно коррелировало с временем до начала терапии ($p < 0,001$), чем больше времени до терапии, тем меньше навыков у пациента. В группе СМА 3 ФК «ходячий» все навыки сохранялись у 100% детей на всех визитах.

По шкале HFMSE у пациентов СМА 3 ФК «сидячий» средний балл составил от 27 ± 11 на визите 0.0 и 24 ± 20 на визите 3.0. Результаты вариабельны вероятно по причине, что протестированы разные дети, при равном количестве оцененных (6 пациентов в точке 0.0. и 5 человек в 3.0) и слишком большой разброс SD (20). Максимальное среднее улучшение составило $+2 \pm 2$ балла (визит 1.0), однако статистической значимости не достигнуто. Клинически значимое улучшение (+3 балла) максимально достигнуто 33,3% на визите 1.0. При оценке по шкале RULM пациенты продемонстрировали средние значения в диапазоне 25 ± 6 –8, без статистически значимой динамики. Клинически значимое улучшение (+2 балла) наблюдалось у 20% на визите 1.0 и 25% на визите 3.0. По шкале MFM-32 средний балл варьировал от 49,9% (0.0) до 63,5% (3.0), но статистически значимое изменение зафиксировано только на визите 2.0 ($p=0,005$) в связи с малым количеством обследованных (максимально n=4), а клинически значимое улучшение (+3%) зафиксировано у одного пациента (33,3%) на визите 1.0. В исследовании SUNFISH у пациентов со СМА 3 ФК «сидячий» за 24 месяца терапии рисдипламом отмечен прирост +2,2 балла по HFMSE, +2,8

балла по RULM и +1,8 балла по MFM-32, а по результатам 5-летнего наблюдения моторные функции сохранялись или умеренно улучшались, что сопоставимо с динамикой, полученной в нашем исследовании [188, 215].

В группе СМА 3 ФК «ходячий» по шкале HFMSE отмечено статистически значимое улучшение балла на визите 3.0 по сравнению с базовым значением: $+4 \pm 1$ балл ($p=0,006$), при этом максимальная доля пациентов с клинически значимым приростом (+3 балла) составила 44,4% на визите 2.0. Оценки по шкале MFM-32 в этой группе также продемонстрировали вариабельность, но ни у одного пациента не отмечено улучшения $\geq 3\%$. При тестировании 6-MWT дельта за год не достигала значимости. Доля детей с приростом ≥ 30 м составляла 100% на визите 1.0, 75% на визите 2.0 и 0% на визите 3.0, что связано с уменьшением числа обследованных к 3 визиту.

Полученные данные демонстрируют в целом стабильное течение заболевания у пациентов со СМА 3 типа на фоне патогенетической терапии, с отдельными случаями клинически значимого улучшения. Единственным фактором, ассоциированным с достижением смены ФК и появления новых моторных навыков в группе СМА 3 типа, оказался более короткий интервал от дебюта до старта лечения ($p=0,001$). Данный факт дополнительно демонстрирует, что именно задержка в инициации патогенетической терапии обуславливает исход лечения. Однако малое количество участников и вариативность числа оцененных в каждой временной точке ограничивают статистическую мощность анализа, требуют осторожного подхода к интерпретации полученных результатов и подтверждения результатов на большей выборке.

В 4-летнем исследовании естественного течения у пациентов с СМА 3 Coratti et al., (2024) среднее снижение по HFMSE составило $-2,75$ балла — существенно хуже, чем в нашей когорте СМА 3, где за схожий период наблюдения отмечается стабильность или даже улучшения (до +4 баллов на визите 3.0 у «ходячих» пациентов) при терапии. Это свидетельствует о положительном эффекте терапии, так как при естественном течении такой положительной динамики не отмечается.

В наше исследование были включены 6 детей, не имеющих симптомов СМА на момент инициации патогенетической терапии, в группу пред-СМА. У 5 из них выявлено 3 копии гена *SMN2* (83,3%), у одного — 2 копии (16,7%). Всем детям была проведена патогенетическая терапия одним и тем же препаратом (ОА). Медиана возраста начала лечения составила 2,0 месяца [1,0;6,0]. На момент старта терапии 5 пациентов были в функциональном классе «лежачие» (не могли сидеть самостоятельно 10 секунд в силу возраста), 1 ребенок имел ФК «сидячий», так как был выявлен в рамках пилотного проекта РНС в возрасте 8 месяцев и на момент включения в исследование симптомов СМА не имел, развитие имел по нормам ВОЗ.

У всех пациентов в группе пред-СМА к окончанию первого года терапии было достигнуто статистически значимое клинически значимое улучшение моторной функции. Среднее число освоенных моторных навыков увеличилось с 1 до 8 за год ($p \leq 0,041$), все дети достигли максимального уровня — «ходячий» ($p \leq 0,046$) и возраст достижения соответствовал критериям ВОЗ. В группе пред-СМА достигнуты максимальные значения по обеим шкалам. Прирост за год по CHOP INTEND — +11 баллов ($p = 0,007$), по HINE-2 — +20 баллов ($p < 0,001$). Полученные данные подтверждают высокую эффективность раннего начала патогенетической терапии у детей с предсимптоматической СМА.

У предсимптоматических детей со СМА, включённых в исследование SPRINT, терапия ОА обеспечила достижение ключевых моторных вех: самостоятельное сидение ≥ 30 секунд освоили все пациенты с двумя и тремя копиями гена *SMN2* (в нормативные сроки ВОЗ — 79% и 93% соответственно), а ходьбу — 71% и 93%. Через 18 месяцев наблюдения 100% участников SPRINT демонстрировали устойчивое повышение по шкале CHOP-INTEND ≥ 58 баллов, тогда как в естественном течении СМА 1 типа дети никогда не достигают значений выше 40 баллов (Strauss et al., 2022). Напротив, в популяции PNCR естественного течения СМА самостоятельная ходьба отмечалась лишь у 21% пациентов [117].

Предположить тип СМА пациентов на доклинической стадии нет возможности, но известно, что в 80% случаев при наличии 2-х копий гена *SMN2* развивается СМА 1 типа, а при наличии 3 или 4 копий гена 15% СМА 1 типа, 54% СМА 2 типа и 31% СМА 3 или 4 типа [101]. Таким образом, показано, что дети, получившие лечение на предсимптоматической стадии, с 3 и 2 копиями гена *SMN2* могут иметь нормальное физическое развитие, достигая вех моторного развития в нормативные сроки, как по литературным данным, так и по данным, полученным в нашем исследовании. Однако, учитывая число обследованных ($n=6$), интерпретировать данные нужно с осторожностью. Результаты исследования необходимо подтверждать на большей выборке пациентов.

Третий этап исследования. Анализ предикторов вероятно влияющих на улучшения ФК у исходно «лежачих» пациентов в группе СМА 1, показал, что ассоциируется с улучшением более поздний возраст дебюта заболевания ($p < 0,001$) и большее число копий гена *SMN2* ($p=0,014$). Однако по данным логистической регрессии именно возраст дебюта является более сильным предиктором улучшения ФК. По результатам ROC-анализа пороговое значение для возраста дебюта $\geq 1,5$ месяцев ассоциируется с улучшением ФК с чувствительностью 76% и специфичностью 77% ($AUC=0,819$, $p < 0,001$). У пациентов в группе СМА 2 ФК «сидячий» было установлено, что меньшее время от дебюта до начала терапии значимо ассоциировалось с улучшением ($p=0,024$), порог $< 8,5$ месяцев (чувствительность 67%, специфичность 93%, $AUC=0,893$, $p=0,024$).

Важно отметить, что при СМА 1 типа, выраженность моторного дефицита преимущественно определяется клинико-генетическими факторами, такими как, число копий гена *SMN2* (достоверная положительная корреляция $p < 0,001$) и возраст дебюта (достоверная положительная корреляция $p < 0,001$). В то же время, влияние времени от дебюта до начала терапии при СМА 1, в отличие от более лёгких форм заболевания СМА 2 и СМА 3, не достигает значимости ($p = 0,236$), что может быть связано с крайне быстрым прогрессированием заболевания, когда даже незначительная задержка в лечении приводит к необратимым потерям функций, нивелируя эффект времени до терапии. Тогда как для более поздних и менее тяжёлых форм СМА, таких как СМА 2 и СМА 3 («сидячие»), акцент смещается на время от дебюта до начала терапии как ключевой модифицируемый фактор (сильная отрицательная корреляция $p < 0,001$). Влияние клинико-генетических факторов (число копий гена *SMN2* и возраст дебюта) либо ослаблено (например, у СМА 2, $p = 0,060$), либо не выявлено вовсе (СМА 3). Это указывает на то, что при более мягком течении заболевания, несмотря на то, что терапевтическое окно шире, именно время начала лечения приобретает наибольшее значение. Чем раньше начата терапия — тем выше потенциал сохранения или улучшения моторной функции.

Наши результаты согласуются с положениями Европейского консенсуса (Kirschner et al., 2024), подтверждая ключевую роль возраста дебюта заболевания и сроков начала терапии как предикторов эффективности лечения [149]. При этом мы уточнили количественные пороговые значения ($\geq 1,5$ мес. для СМА-1 и $8,5$ мес. для СМА-2), что дополняет консенсус конкретными эмпирическими ориентирами для клинической практики.

Четвертый этап исследования. На четвертом этапе оценивалось влияние патогенетической терапии на соматическое и неврологическое развитие пациентов.

Исследование когнитивной, адаптивной, эмоциональной и коммуникативной сфер проводилось среди пациентов, с помощью методики DP-3 (для детей от 0 до 12 лет). Оно выполнялось однократно. Всего обследовано 87 пациентов: 81 с симптомами СМА (43 – СМА 1 типа, 29 – СМА 2 типа и 9 – СМА 3 типа) и 6 с пред-СМА. Время от старта терапии до тестирования составило 34,0 [19,0; 40,0] месяца.

У пациентов с клиническими формами заболевания (СМА 1–3) отмечались выраженные двигательные нарушения ($\geq 89\%$) и значительная задержка формирования адаптивного поведения ($\geq 55\%$). В группе СМА 1, помимо этих расстройств, зафиксировано отставание во всех сферах развития - социально-эмоциональной (17/43; 40%), познавательной (13/43; 30%) и коммуникативной (17/43; 40%). Обнаружена связь между выраженными двигательными нарушениями и несформированностью адаптивных, социально-эмоциональных, когнитивных и речевых функций. Дети с более низким ФК («лежачие») демонстрировали отставание выше

среднего и значительно выше среднего в адаптивной, социально-эмоциональной и познавательной сферах.

Также выявлено снижение всех исследованных сфер у пациентов с дисфагией и дыхательной недостаточностью, что, вероятно, связано с хронической гипоксией мозга и нутритивным дефицитом. При этом невозможно однозначно определить, являются ли выявленные нарушения прямым проявлением болезни или же следствием обездвиженности и ограниченной социальной активности, мешающей формированию навыков самообслуживания.

В нашем исследовании статистической связи между оценкой двигательной сферы и числом копий гена *SMN2* либо возрастом дебюта выявлено не было, что противоречит более ранним наблюдениям. Это указывает на недостаточную чувствительность двигательной субшкалы DP-3. Подавляющее большинство пациентов (69/81; 85,2%) были отнесены к категории «отставание» (при этом «много выше среднего» — 0 (0,0%), «выше среднего» — 1 (1,2%), «средний уровень» — 6 (7,4%), «ниже среднего» — 5 (6,2%)). Такая грубая градация не позволила установить связь двигательных нарушений по методике DP-3 с числом копий гена *SMN2* и возрастом дебюта. Для более точной оценки двигательных функций при СМА необходимо использовать рекомендованные функциональные моторные шкалы (CHOP-INTEND, HFMSE, RULM и др.). По остальным субшкалам DP-3 в нашем исследовании выявлены статистически значимые связи с числом копий гена *SMN2* и возрастом дебюта: меньшее число копий ($p \leq 0,007$) и более ранний дебют ($p < 0,001$) ассоциировались с выраженной задержкой адаптивного, социально-эмоционального, познавательного и коммуникативного развития.

Дополнительно установлено отрицательное влияние позднего начала терапии и на адаптивное поведение ($p \leq 0,041$). Ограниченные возможности игры, обучения и общения у детей с тяжёлыми двигательными проблемами замедляют социализацию и освоение навыков самообслуживания. Наиболее критичен возраст 3–6 лет — период активной социализации, когда физические ограничения способствуют прогрессированию эмоциональных, когнитивных и поведенческих нарушений. Отсроченное начало лечения приводит не только к утрате моторных функций, но и к снижению реабилитационного потенциала за счёт влияния на адаптивную, речевую, социально-эмоциональную и когнитивную сферы.

В группе пред-СМА снижение по каким-либо развития сферам не отмечалось. При этом показатели достоверно отличались от всех трёх типов СМА по двигательным навыкам и адаптивному поведению ($p_{adj} \leq 0,026$). Различия в других сферах могли остаться незамеченными из-за небольшой выборки ($n=6$). Это подтверждает ценность РНС и предсимптоматического лечения, способных сохранить не только двигательные функции, но

и психическое развитие. Таким образом, наше исследование подтверждает наличие адаптивных, когнитивных, социально-эмоциональных и коммуникативных нарушений у детей с СМА и подчёркивает необходимость их раннего выявления и диагностики. Важно учитывать, что DP-3 является скрининговым инструментом для оценки ключевых сфер психического развития ребёнка и не может рассматриваться как окончательный диагностический метод.

Анализ нутритивного статуса пациентов со СМА в нашем исследовании показал, что основными проблемами остается высокий уровень недостаточности питания в группе СМА 1 (более 60% пациентов на протяжении всего исследования), при СМА 2 распределение примерно равное (по 1/3 среди нормы, гипотрофии и ожирению) и широкий разброс от гипотрофии до ожирения при СМА 3. Во всех группах нашего исследования динамика показателей питания за период наблюдения без выраженных изменений в сторону нормализации веса, но и без статистически значимой отрицательной динамики.

Исследования по нутритивному статусу предсимптоматических пациентов в литературе не представлены. Пациенты в группе пред-СМА в нашем исследовании не имели значимых отклонений от нормы, но, учитывая малочисленность группы ($n=6$) и маленький срок наблюдения, интерпретировать данные показатели нужно с осторожностью.

Если сравнивать полученные результаты с исследованием детей с разными типами СМА, не получающих патогенетическую терапию, в американском исследовании Mehta et al. (2016), видны как общие тенденции на визите 0.0 (до старта терапии в нашей когорте), так и различия в динамике. В исследование Mehta et al. (2016) были включены 60 детей со СМА (средний возраст 5,5 года), среди которых 57% составляли мальчики ($n = 34$), а 43% — девочки ($n = 26$), СМА 1 — 28% ($n = 17$), СМА 2 — 45% ($n = 27$), СМА 3 — 27% ($n = 16$). В группе СМА 1 на первом визите среднее значение Z-score составляло 0,015, а через три года снижалось до -0,74 (исследование Mehta et al., 2016). Ухудшение ИМТ наблюдалось у 47% детей, а доля тяжёлой недостаточности питания ($Z\text{-score} < -3$) увеличилась с 2% до 17% к 3 году наблюдения. Таким образом, в обеих (нашей и американской) выборках фиксируется склонность к дефициту массы тела, но в нашем исследовании в группе СМА 1 дефицит питания был выражен изначально и оставался относительно стабильным, тогда как у американских пациентов не получающих патогенетическую терапию наблюдалось нарастающее ухудшение показателя (увеличение доли тяжёлой НП до 17%). В исследовании Mehta et al. (2016) аналогичная группа СМА 2 демонстрировала схожее начальное значение Z-score, но к концу периода наблюдения произошёл достоверный сдвиг в сторону снижения, с ростом числа случаев тяжёлой НП ($Z\text{-score} < -3$) до 17%, показатель Z-score снизился с медианы 0,02 до -0,735. Таким образом, при внешнем сходстве средних значений, наша выборка показывает большее разнообразие — от

выраженной гипотрофии до ожирения и стабильного состояния, тогда как у Mehta et al. (2016) доминирует снижение массы тела и ИМТ. Пациенты в группе СМА 3 также продемонстрировали снижение Z-score, хотя без столь резких колебаний. Среднее значение Z-score в общей когорте Mehta et al. (2016) снижалось с 0,02 до $-0,735$, но с меньшим разбросом по Z-оценке. Это говорит о том, что в нашей когорте выраженность крайних состояний более велика, особенно в группе СМА3.

Оба исследования, наше и Mehta, демонстрируют высокую частоту нарушений нутритивного статуса по ИМТ. В нашей выборке у пациентов со СМА 1 преобладает недостаточность питания, у СМА 2 и 3 чаще выявляется ожирение, тогда как у Mehta et al. (2016) — тенденция к снижению массы тела и развитию выраженной недостаточности во всех группах. Тенденция во всех группах СМА нашего исследования отражает стабилизацию состояния на фоне патогенетического лечения, что отличает наших пациентов от естественного течения СМА.

Наше исследование физического развития у детей со СМА показывает, что в большинстве групп сохранён удовлетворительный уровень роста, во всех группах и на всех визитах более 80% пациентов имеют стабильно нормальный рост. Наиболее уязвимой категорией по росту остаются дети со СМА 1 и СМА 2 типа, у которых наблюдаются как сниженные Z-score, так и более высокая частота встречаемости низкорослости. У пред-СМА пациентов нарушений роста выявлено не было.

В итальянском исследовании (De Amicis et al., 2021), основанном на 215 пациентах с СМА 1 и 2, было установлено, что рост у большинства детей со СМА остаётся в пределах нормы, особенно у мальчиков, а у девочек со СМА 1 он даже превышал средние значения ВОЗ до 1 года жизни. Для сравнения, в нашем исследовании рост большинства пациентов также оставался в пределах нормы, и низкорослость встречалась преимущественно у детей со СМА 1 и СМА 2 с тяжёлым функциональным статусом, достигая 22,6% в группе СМА 2 ФК «сидячие». Средние Z-score роста по нашим данным были немного ниже (до $-0,58 \pm 0,99$ у СМА 2 и до $-0,49 \pm 1,35$ у СМА 1 к визиту 3.0), чем в итальянском исследовании, вероятно из-за различий в возрасте пациентов. Таким образом, оба исследования подтверждают вывод о том, что рост у детей с СМА менее чувствителен к тяжести заболевания, чем масса тела или ИМТ, особенно в раннем возрасте, и чаще сохраняется ближе к нормативным значениям, однако в нашей когорте наблюдалась чуть более выраженные отклонения у тяжёлых форм.

В нашем исследовании проведено исследование бульбарных функций в динамике во всех группах с оценкой наличия у пациентов дизартрии/анартрии, дисфагии и необходимости энтерального питания через гастростому/назогастральный зонд.

Сравнение данных по бульбарной функции у детей со СМА 1, получающих патогенетическую терапию, в нашем исследовании и у детей с естественным течением болезни из международного исследования ANCHOVY (Cances et al., 2022) демонстрирует выраженное преимущество терапии в плане нутритивного статуса и необходимости в зондовом питании. В когорте у детей со СМА 1 в нашем исследовании, по полученным результатам частота дизартрии значительно возрастает с 44,1% до 84,6% ($p<0,001$), что может быть связано как с прогрессией заболевания, так и с достижением двухлетнего возраста, при котором возможно достоверное выявление дизартрии, а частота дисфагии остаётся стабильной — от 22,0% до 25,6% ($p=1,000$). Потребность в энтеральном зондовом питании также не увеличивается на протяжении всего наблюдения ($p>0,102$).

В исследовании ANCHOVY, отражающем естественное течение СМА 1 без терапии, ситуация гораздо более тяжёлая. Уже к 12 месяцам 19/25 (76%) пациентов, нуждались в зондовом питании, а к 18 месяцам — 20/23 (87%). Средний возраст начала нарушений глотания составлял 6,6 месяца, а возраст начала энтерального зондового питания — 6,9 месяца. Таким образом, при естественном течении заболевания потребность в нутритивной поддержке развивается раньше и охватывает большинство детей со СМА 1 уже в течение первого года жизни. В то же время, в нашем исследовании, даже при высокой частоте дизартрии, большинство детей сохраняют возможность питания через рот, и не возникает необходимость в зондовом питании. Эти данные наглядно демонстрируют эффективность патогенетической терапии в сохранении функции глотания и снижении риска раннего перехода на зондовое энтеральное питание, несмотря на большой процент поражения бульбарной мускулатуры.

В группе СМА 2 ФК «сидячие» патогенетическая терапия позволяет сдерживать прогрессирование бульбарных нарушений: ни дисфагия, ни потребность в зондовом питании в исследованной когорте не зафиксированы, в то время как в европейской когорте в исследовании NatHis-SMA (Rudnik-Schöneborn et al., 2001) у 34 сидячих пациентов со СМА 2 при естественном течении у 35% (12 из 34) имели трудности с питанием, у 6% (2 пациента) использовалась гастростома, ещё у 4% (1 пациент) — назогастральный зонд.

Нарушения глотания или необходимость гастростомии не упоминаются как клинически значимые проявления у пациентов со СМА 3 типа, что соответствует более благоприятному течению по сравнению с СМА 1 и 2 типа, но при этом не исключается возможность бульбарного дефицита в тяжёлых случаях естественного течения (Rudnik-Schöneborn et al., 2001). В нашем исследовании у пациентов СМА 3 редко (не более 15,8% случаев) выявляется дизартрия. Потребности в зондовом питании и дисфагии не выявлено в группе СМА 3, также как и в группе пред-СМА. По данным литературы только у 12% (3 из 25) детей (все с 2 копиями

SMN2), получающих лечение со стартом на предсимптоматической стадии возникли трудности с кормлением, потребовавшие установку гастростомы (Hjartarson et al., 2022).

Бульбарные нарушения (дизартрия, анартрия, дисфагия и потребность в зондовом питании) в нашем исследовании у пациентов с клиническими формами СМА (типа 1-3) чаще ассоциировались с меньшим числом копий гена *SMN2* и более ранним дебютом заболевания ($p < 0,001$), но не имели достоверной связи со временем до начала терапии.

Предсимптоматическое лечение СМА может являться профилактикой бульбарных нарушений. В нашем исследовании ни один предсимптоматический ребёнок не нуждался в гастростоме или зондовом питании. Это подчёркивает решающее значение ранней диагностики (через неонатальный скрининг) и немедленного начала лечения в профилактике тяжёлых нарушений речи и глотания у детей с СМА.

Наиболее выраженные дыхательные нарушения наблюдались у пациентов со СМА 1 типа: признаки ХДН отмечались у 76,6% пациентов, потребность вочной НИВЛ (<16 ч/сут) сохранялась у 46–49%, а приверженность к использованию НИВЛ была максимальной (неиспользование по показаниям — 5,1%). У 4 пациентов отмечено улучшение с переходом с постоянной вентиляции (≥ 16 ч/сут) на ночную, что не характерно для естественного течения заболевания. В исследовании естественного течения СМА Wijngaarde et al. (2020) большинство пациентов СМА 1с нуждались в респираторной поддержке: 5 из 6 (83,3%) пациентов находились на механической вентиляции (ИВЛ или НИВЛ), отмечено быстрое ухудшение и смерть пациентов. В нашем исследовании зафиксирована стабильность пациентов со СМА 1 типа по течению дыхательной недостаточности, без прогрессирования, с высокой приверженностью к использованию НИВЛ и даже перевод пациентов с постоянной вентиляции лёгких (≥ 16 часов в сутки) только наочный режим, чего не описано при естественном течении.

В группе СМА 2 ФК «сидячий» частота ХДН составляла 31–44%, потребность в вентиляции — 29–32%, но реальное использование НИВЛ низкое (2–9%). У пациентов СМА 3 ФК «сидячий» ХДН выявлялась у 33–37%, при этом 28–31% не использовали НИВЛ по показаниям.

В группах СМА 3 ФК «ходячий» и пред-СМА респираторные нарушения отсутствовали.

Для сравнения, в крупном европейском исследовании естественного течения дыхательной функции (Wijngaarde C.A. et al., 2020) среди пациентов со СМА 2а респираторная поддержка требовалась у 23/48 (47,9%); у пациентов со СМА 2б — 3/34 (8,8%). Возраст начала использования НИВЛ в нашем исследовании не оценивался, поскольку большая часть пациентов нуждалась в НИВЛ до исследования (то есть до назначения патогенетической терапии). Таким образом, в нашей когорте фактическое использование

вентиляционной поддержки оказалось ниже, чем в европейской выборке пациентов, не получающих патогенетическую терапию.

Таким образом, поражение дыхательной функции встречается чаще всего, но при этом стабильное состояние отмечалось у пациентов с СМА 1 типа при высокой приверженности к НИВЛ, тогда как у «сидячих» пациентов СМА 2 и СМА 3, несмотря на частую ХДН и низкое использование НИВЛ, состояние также сохранялось без отрицательной динамики.

Данные регистра SMArtCARE (Pechmann et al., 2023) позволяют сопоставить полученные нами результаты с крупной европейской когортой пациентов со СМА 2–3, получавших нусинерсен в течение трёх лет. В регистре в анализ включены 256 «сидячих» детей (типа 2 и 3, < 18 лет). Исходно 15,2 % использовали непостоянную неинвазивную вентиляцию (< 16 часов в сутки), ещё 9,0 % начали использовать её в ходе наблюдения. Только один пациент смог прекратить поддержку, и ни у кого не возникла потребность в инвазивной или постоянной вентиляции лёгких — что указывает на стабилизацию дыхательной функции на фоне терапии [195].

В исследовании проанализирована динамика показателя функциональной жизненной ёмкости лёгких и пиковой объёмной скорости кашля в различных группах и в зависимости от типа СМА и функционального класса.

У пациентов со СМА 1 и СМА 2 ФК «лежачий» исходные значения ФЖЕЛ показатели соответствовали тяжёлым рестриктивным расстройствам ($59,5 \pm 46,0\%$). Значения ПОС в этих группах также были крайне низкими — $92,5 \pm 31,8$ л/мин и $48,0 \pm 12,7$ л/мин соответственно, что существенно ниже критического уровня 160 л/мин, необходимого для эффективного кашля. В динамике трёх лет достоверных изменений обоих показателей не отмечалось ($p \geq 0,05$), что при малом объёме выборки не позволяет говорить о статистически значимом эффекте терапии в этой группе.

У пациентов со СМА 2 ФК «сидячий» исходные значения ФЖЕЛ составляли $73,9 \pm 20,4\%$, оставались стабильными на протяжении наблюдения. На втором году наблюдения выявлено достоверное улучшение (дельта $+9,7 \pm 13,7\%$; $p = 0,026$). При исследовании ПОС показатели составили $162,1 \pm 35,0$ л/мин, однако через два года терапии также отмечено достоверное улучшение до $168,9 \pm 57,3$ л/мин (дельта $+37,5 \pm 29,7$ л/мин, $p = 0,016$), тогда как к третьему году оба показателя (ПОС и ФЖЕЛ) без статистически незначимой динамики. В исследовании естественного течения СМА 2 и СМА 3 NatHis-SMA для аналогичной группы отмечено медленное прогрессирование дыхательной функции и не отмечено статистически значимого снижения показателей ПОС и ФЖЕЛ [56]. Согласно данным проспективного национального когортного исследования, у пациентов с СМА 2 типа при естественном течении наблюдается линейное снижение показателей ФЖЕЛ со скоростью в среднем 1,4% в

год [243]. Таким образом, в отличии от естественного течения, в нашей когорте зафиксировано не только замедление естественного снижения функции лёгких, а статистически значимое улучшение показателя, что можно рассматривать как эффект терапии.

У пациентов со СМА 3 ФК «сидячий» исходные значения ФЖЕЛ ($86,8 \pm 14,6\%$) снижались до $70,0 \pm 18,2\%$, но без статистически значимой динамики, а показатель ПОС увеличился с $224,1 \pm 99,3$ до $283,9 \pm 142,6$ л/мин, а у «ходячих» — с $252,8 \pm 142,5$ до $390,2 \pm 190,6$ л/мин (без статистической значимости, $p \geq 0,05$), что может свидетельствовать о сохранности кашлевого потока. Эти данные сопоставимы с данными естественного течения NatHis-SMA для пациентов СМА 3 ФК «сидячий» [56].

У «ходячих» пациентов со СМА 3 ФЖЕЛ оставалась в пределах нормы на всех визитах ($\approx 100\%$ от должного), что соответствует стабильным показателям в аналогичной группе в исследовании естественного течения NatHis-SMA ($p = 0,465$) [56].

Таким образом, у «сидячих» и «ходячих» пациентов дыхательная функция остаётся относительно стабильной на фоне патогенетической терапии. Выявленное в нашей выборке достоверное улучшение ФЖЕЛ и ПОС у пациентов со СМА 2 ФК «сидячий» ($p = 0,026$) вероятно отражает терапевтический эффект, в то время как в исследовании NatHis-SMA без лечения улучшения не отмечено [56].

Сопоставление с данными метаанализа Kant-Smits и соавт. (2025), объединившего 19 исследований (384 пациента со СМА 1 – 4 типов на терапии нусинерсеном и рисдипламом), показывает сходную тенденцию при анализе показателей ФЖЕЛ и ПОС более 12 месяцев - без достоверной динамики, но и без прогрессирования (Kant-Smits и соавт., 2025). По данным регистра SMArtCARE (Pechmann et al., 2023) пациентов со СМА 2–3 типов, получавших нусинерсен в течение трёх лет, достоверного улучшения спирометрических показателей ФЖЕЛ и ПОС не отмечено [195]. Таким образом, наши данные подтверждают основной вывод международных работ: на фоне терапии у пациентов со СМА 2 и 3 дыхательная функция в основном стабилизируется, а в некоторых случаях, как показано в нашем исследовании у пациентов СМА 2 ФК «сидячий», возможна умеренная, но достоверная положительная динамика показателей ФЖЕЛ и ПОС, в отличие от естественного течения заболевания (Anoussamy и соавт., 2021; Kant-Smits и соавт., 2025).

Нами проведен анализ связи дыхательной функции у пациентов с возрастом. Выявлено, что показатель ФЖЕЛ снижается по мере взросления у пациентов СМА 3 ФК «сидячий» ($p = 0,011$). В то же время показатель кашлевого толчка (ПОС) достоверно увеличивается с возрастом у «сидячих» СМА 2 всей группы СМА 3 ($p \leq 0,011$). Несмотря на возраст-зависимое снижение ФЖЕЛ, множественные литературные данные и данные нашего исследования показывают увеличение ПОС на фоне патогенетической терапии с возрастом, что объясняется

усилением и лучшей синхронизацией экспираторных дыхательных мышц, критичных для эффективного кашля (Rochman R., F. et al., 2025; Wurster C., D. et al., 2025).

В нашем исследовании выявлены прогрессирующие деформации скелета, таких как сколиоз позвоночника, деформации тазобедренных суставов и контрактуры.

Несмотря на проведение патогенетической терапии, медиана угла Кобба у детей со СМА 2 ФК "сидячий" увеличивалась с 7,5° до 25,0° за 2 года наблюдения ($p = 0,003$) и до 35,0° через 3 года наблюдения относительно старта ($p=0,005$). У пациентов со СМА 3 ФК «сидячий» — с 12,00° [7,00; 56,50] до 25,00° [12,00; 45,50] через 1 год ($p=0,007$) и 24,00° [15,00; 33,00] через 2 года относительно старта ($p = 0,012$). Угол Кобба значимо увеличивался с возрастом у пациентов с СМА 1 «лежачий» ($p < 0,001$), СМА 2 «сидячий» ($p < 0,001$) и СМА 3 «сидячий» ($p < 0,001$). В группе СМА 3 «ходячий» отмечена тенденция к аналогичной связи ($p = 0,083$). В группах СМА 1 и СМА 3 ФК «ходячий» статистически значимых изменений не отмечено. В группе пред-СМА сколиоз не выявлен. Корреляционный анализ показал, что увеличение угла Кобба связано с более длительным интервалом от дебюта до начала терапии ($p < 0,05$) и меньшим числом моторных навыков ($p < 0,05$), а также более ранним возрастом дебюта у пациентов со СМА 2 ($p = 0,012$), что указывает на тесную взаимосвязь между тяжестью заболевания, задержкой начала терапии и прогрессированием сколиоза.

Важно подчеркнуть, что изменение показателей дыхательной функции (ФЖЕЛ, ПОС) может быть обусловлено не только мышечной силой, но и деформацией грудной клетки, степенью сколиоза, использованием НИВЛ, ростом и возрастом, сопутствующей инфекцией и др. Сколиоз (угол Кобба) оказывал выраженное негативное влияние на ФЖЕЛ в группах «лежачих» СМА 1, СМА 2 и «сидячих» СМА 3, что совпадает с данными Chou et al. (2016) о влиянии сколиотической деформации на дыхание.

В международных обзорах естественного течения СМА, где подчеркивается, что потеря моторных функций, развитие сколиоза и контрактур продолжается в течение всей жизни (Aponte Ribero et al., 2023). Схожие темпы прогрессирования сколиоза зафиксированы в зарубежной литературе у детей со СМА при естественном течении, где сообщается о среднем увеличении угла Кобба у пациентов с СМА 3 типом — от 10° до 45°, с 54° у пациентов с СМА 2 типом и до 74° при СМА 1 типа (Mesfin et al., 2012). Полученные нами результаты соответствуют данным международных исследований, согласно которым применение патогенетической терапии не предотвращает развитие и прогрессирование сколиоза, но может изменять его темпы и характер. Так, в работе Al Amrani et al. (2022) все пациенты со СМА 1 типа, несмотря на улучшение моторных показателей, развили сколиоз в первый год жизни с углом Кобба 18–60° [54]. Согласно Ip et al. (2024), на фоне терапии нусинерсеном средние годовые темпы прогрессирования составляли 5,2°, 11,9° и 3,6° в год для СМА 1, 2 и 3

соответственно [143]. Согласно систематическому обзору Ruythooren и Moens (2024) и обзору Gnazzo et al. (2025), патогенетическая терапия смещает фенотип в более лёгкие формы и отсрочивает развитие деформаций, но не устраняет их [133, 212]. Таким образом, полученные в нашем исследовании данные о прямой корреляции угла Кобба с возрастом и сохраняющемся прогрессировании сколиоза на фоне патогенетической терапии соответствуют современным мировым тенденциям и подчеркивают необходимость раннего наблюдения и ортопедической коррекции у пациентов с СМА.

У пациентов с низким функциональным классом отмечалось выраженное прогрессирование деформаций тазобедренных суставов. Наиболее значимые изменения выявлены у больных с СМА 1 ФК «лежащий», где частота подвывихов увеличилась с 26,7 % до 38,1 %, а вывихов — с 13,3 % до 47,6 % ($p \leq 0,024$). У «сидячих» пациентов СМА 2 доля подвывихов снижалась с 24,3% до 11,8%, а на этом фоне частота встречаемости вывихов — значительно росла с 40,5% до 62,5% к визиту 2.0 ($p = 0,020$) и с дальнейшей стабилизацией - 76,5% (без статистической значимости, $p = 0,063$) к визиту 3.0.

В группах СМА 3 ФК «сидячий» и СМА 3 ФК «ходячий» статистически достоверной динамики не выявлено. У «ходячих» СМА 3 подвывихи в единичных случаях, вывихов не выявлено. В группе пред-СМА тазобедренные суставы были без патологии.

В работе Mesfin et al. (2012) рассматриваются ортопедические осложнения естественного течения СМА, наиболее частыми из которых являются сколиоз и вывихи тазобедренных суставов, причем выраженность коррелирует с тяжестью СМА [174]. По данным авторов, частота вывихов тазобедренных суставов достигает 62% при СМА 2 и 29% при СМА 3. Исследование Hanna et al. (2022) показало частоту встречаемости рентгенологических изменений тазобедренных суставов (подвывих или вывих) у пациентов СМА 1 до 100%, а в случае СМА 2 - 97% пациентов [137]. Это несколько выше чем в нашей когорте пациентов.

В литературе подчёркивается, что модифицирующая терапия не предотвращает развитие деформаций тазобедренных суставов: даже при получении лечения у пациентов с СМА 1 и 2 сохраняется высокая частота подвывихов и вывихов. Так, в исследовании Kuong E.E. et al. (2024) показано, что у детей с СМА 2 на фоне нусинерсена нестабильность тазобедренных суставов продолжала прогрессировать, несмотря на улучшение моторики, что согласуется с нашими данными.

Наибольшее число контрактур в нашем исследовании отмечалось в нижних конечностях у пациентов со СМА 1 и 2 с ФК «лежащий» и «сидячий». У пациентов СМА 1 типа контрактуры нижних конечностей были зафиксированы в 68% случаев уже к визиту 2.0–3.0, а у пациентов с СМА 2 ФК «сидячий» — в 66% случаев уже на старте наблюдения и до 87% случаев к визиту 3.0. В меньшей степени наблюдались контрактуры верхних конечностей.

По данным литературы, формирование контрактур начинается на ранних этапах заболевания и прогрессирует с течением времени, особенно у пациентов с резким ограничением движений при естественном течении заболевания. При естественном течении СМА контрактуры в нижних конечностях появляются уже к 2–3 годам жизни, преимущественно в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах, причём контрактуры часто сочетаются с гипермобильностью суставов верхних конечностей [115, 127, 172].

Таким образом, у пациентов со СМА типов 1–3 наблюдается прогрессирование деформаций позвоночника, тазобедренных суставов и контрактур с возрастом, несмотря на проведение патогенетической терапии. Степень выраженности и скорость прогрессирования зависят от типа СМА и ФК пациента. Учитывая наблюдавшееся в нашем исследовании прогрессирование деформаций у пациентов, получающих патогенетическое лечение, требуется индивидуальный подход к каждому случаю, с целью выявления данных осложнений. По данным литературы лечение вывихов тазобедренных суставов у пациентов со СМА при естественном течении в большинстве случаев предпочтительно консервативное из-за высокой частоты рецидивов после хирургии на фоне прогрессирования деформаций [127, 174]. Данные литературы по состоянию позвоночного столба, тазобедренных суставов и контрактур у пациентов со СМА получивших патогенетическое лечение на предсимптоматической стадии ограничены. У пациентов представленных в нашем исследовании в группе пред-СМА ортопедические осложнения не выявлены.

Пятый этап исследования. На пятом этапе выделена и описана группа пациентов с недостаточным ответом на терапию по предложенными критериям (Глава 2.6., Таблица 6).

Общая доля пациентов с недостаточным ответом составила 35,7% (51 из 143) пациентов с разными типами СМА. В группе пред-СМА таких пациентов не выявлено. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными исследованиями, что до 40–50% пациентов не достигают «клинически значимого ответа» (Bowerman et al., 2017, Mohanlal S. et al., 2025, Belančić A. et al., 2025).

В нашем исследовании распределение по типам СМА демонстрировало долю пациентов с недостаточным ответом в группе СМА 1 - 45,1% пациентов, в группе СМА 2 - 35,3% и 19,6% в группе СМА 3.

В группе СМА 1 дети с недостаточным ответом отличались более тяжёлым генетическим профилем от детей с благоприятным ответом: 2 копии гена *SMN2* встречались чаще (69,6%), тогда как при благоприятном ответе преобладали 3 копии (50,0%) ($p = 0,029$). В группе СМА 2 ключевым предиктором стала задержка терапии — возраст её начала и интервал от дебюта до лечения были значительно выше у детей с недостаточным ответом, почти в 4 раза ($p <$

0,001). В группе СМА 3 чётких клинико-генетических различий между вариантами ответа не выявлено.

У пациентов с недостаточным ответом выявлены чёткие различия в клиническом профиле: при СМА 1 причиной являлись респираторные события (95,7%), в то время как при СМА 2 ровно половина причин была респираторными и половина моторными, для СМА 3 чаще моторные события (90 % соответственно). Полученные данные согласуются с ранее опубликованными исследованиями: у детей раннего возраста (СМА 1), когда ведущими оказываются респираторные осложнения, тогда как при СМА 2 и СМА 3 превалируют моторные нарушения (Pera MC et al., 2019; Oskoui M et al., 2023).

Также обращает на себя внимание тяжелый функциональный статус пациентов в момент выявления недостаточного ответа – при СМА 1 типа это «лежачие» пациенты (74,3%), а при СМА 2 и 3 типа «сидячие» (88,9% и 77,8% соответственно).

Значимые различия в трех группах с недостаточным ответом по возрасту дебюта, числу копий гена *SMN2*, времени до начала терапии и функциональному классу наблюдались преимущественно между СМА 1 и другими группами ($p_{adj}<0,001$), тогда как СМА 2 и СМА 3 по большинству параметров были сопоставимы. Все дети с недостаточным ответом имели погранично ранний дебют для своего типа СМА - 1,0 месяц при СМА 1 типа, 9,5 месяца – СМА 2 типа, и 18 месяцев при СМА 3 типа. Число копий гена *SMN2* достоверно различалось между группами ($p<0,001$): у СМА 1 в большинстве случаев выявлялись только 2 копии (69,6%), тогда как в СМА 2 и СМА 3 преобладали пациенты с 3 копиями (83,3% и 80,0% соответственно), что подтверждает известную корреляцию между числом копий и тяжестью заболевания.

В группе недостаточного ответа пациентов с СМА 1 типа (n=35) обращает на себя внимание возраст возникновения респираторных событий — 30 месяцев. Все события регистрировались на 2-м и 3-м году после старта терапии, а не в первый год. Несмотря на высокую потребность в неинвазивной вентиляции лёгких, НИВЛ была показана всем 35 пациентам (100%), при этом 11,4% пациентов не получали респираторную поддержку при наличии показаний. В этой группе также выявлен высокий процент ортопедических осложнений — у 33,3% пациентов прогрессировали сколиоз и деформация тазобедренных суставов.

Среди пациентов с недостаточным ответом при СМА 2 (n=18) показания к респираторной поддержке имелись во всех 18 случаях (100%), однако 41,9% пациентов не использовали НИВЛ. Также 45,2% пациентов не получали реабилитационную терапию в течение предшествующего года. Наиболее частым ортопедическим осложнением в данной группе был прогрессирующий сколиоз, который фиксировался у 55,6% пациентов.

В группе недостаточного ответа при СМА 3 ($n=10$) потребность в респираторной поддержке отмечалась у всех пациентов (100%), при этом ровно 50% не использовали НИВЛ. Особенно тревожным является факт отсутствия реабилитационных мероприятий у 88,9% пациентов этой группы. Также регистрировалась высокая частота иммобилизаций, связанных с хирургическими вмешательствами (27,8%) и переломами (22,2%), а прогрессирующий сколиоз отмечался у 45,5% пациентов.

Все выявленные в ходе исследования факторы могут рассматриваться как потенциальные предикторы, способные предсказывать снижение эффективности патогенетического лечения. В условиях отсутствия чётко определённых универсальных критерииов эффективности или неэффективности терапии, каждый случай выявления недостаточного ответа требует индивидуальной и комплексной оценки. Необходим персонализированный подход к ведению больных СМА на фоне применения патогенетической терапии, а также регулярной оценки состояния мультидисциплинарной командой в зависимости от функционального класса. Предложенные в настоящем исследовании критерии недостаточного ответа позволяют стратифицировать пациентов по преобладающему профилю клинических рисков, что открывает возможности для более точного прогнозирования и оптимизации реабилитационных и терапевтических мероприятий.

Полученные в ходе работы данные подтверждают критичность раннего терапевтического вмешательства, особенно у пациентов с ранним дебютом, влияние модифицирующей роли гена *SMN2*, а также демонстрируют необходимость регулярного мультидисциплинарного сопровождения пациентов, получающих патогенетическое лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты подтверждают эффективность терапии в изменении естественного течения заболевания. У пациентов с тяжёлыми формами СМА 1 типа значительно увеличилась бессобытийная выживаемость, снизилась необходимость в постоянной вентиляции лёгких, а большинство детей со СМА 1 достигли ранее недостижимых моторных вех — удержания головы, переворотов, самостоятельного сидения (75% пациентов).

Обращает на себя внимание медиана времени от дебюта заболевания до начала патогенетической терапии у пациентов СМА 2 и 3 типов, которая составила 45,0 [14,0; 90,0] месяцев (4 года) и 100,0 [67,0; 147,5] месяцев (8 лет) соответственно. У пациентов со СМА 2 и 3 типов, поздно начавших патогенетическую терапию, отмечалась преимущественно стабилизация моторных функций, а развитие новых моторных навыков наблюдалось лишь у некоторых пациентов. Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдался в первый год лечения, после чего наступала стабилизация с удержанием достигнутых функций. Этот феномен соответствует современным данным о формировании «плато» после активного периода моторного восстановления.

При начале терапии на предсимптоматической стадии в группе пред-СМА все пациенты достигали моторных навыков в сроки, соответствующие норме ВОЗ, что подтверждает решающее значение раннего вмешательства и ценность неонatalного скрининга.

Анализ предикторов показал, что эффективность терапии определяется генетическими и временными факторами: у больных со СМА 1 ключевое значение имеет возраст дебюта и число копий гена *SMN2*, а при более лёгких формах (СМА 2) — время от начала симптомов до старта лечения. Чем короче этот интервал, тем выше вероятность улучшения моторных функций и сохранения имеющихся навыков.

Патогенетическая терапия оказывает комплексное влияние на соматическое, неврологическое и психоречевое развитие. У большинства пациентов отмечено нарушение адаптивного поведения. У детей с тяжёлыми формами заболевания, особенно у «лежачих» пациентов с наличием хронической дыхательной недостаточностью и дисфагией, выявлены задержки когнитивного, коммуникативного и социально-эмоционального развития, что подчёркивает значение ранней реабилитации и мультидисциплинарной поддержки.

Питание и физическое развитие на фоне лечения оставались стабильными: при СМА 1 чаще наблюдалась недостаточность питания, при СМА 2 и 3 — широкий диапазон от гипотрофии до избыточной массы тела. Рост в большинстве случаев соответствовал норме. Бульбарные и дыхательные функции стабилизовались: несмотря на высокую частоту дизартрии при СМА 1, потребность в зондовом питании не увеличивалась и сохранилась

функции глотания, а патогенетическая терапия в сочетании с проактивной неинвазивной вентиляции лёгких позволила не только предотвратить прогрессирование дыхательной недостаточности, но и в ряде случаев улучшить функцию дыхания. У четырёх из пяти пациентов, первоначально находившихся на постоянной вентиляции, на фоне терапии отмечено улучшение функции лёгких с переходом на ночную вентиляцию (менее 16 часов в сутки), что недостижимо при естественном течении заболевания.

Ортопедические нарушения, включая сколиоз, вывихи тазобедренных суставов и контрактуры, продолжали развиваться, оказывая, в том числе, негативное влияние на функцию дыхания, хотя темпы их прогрессирования снижались по сравнению с естественным течением заболевания. Это подтверждает, что терапия не устраняет вторичные осложнения, а лишь смещает их во времени, делая необходимым раннее ортопедическое наблюдение и индивидуальное планирование реабилитации.

У 35,7% пациентов отмечен недостаточный ответ на терапию, чаще встречающийся при тяжёлых формах СМА - «лежачих» и «сидячих» пациентах. Пациенты с недостаточным ответом в разных группах отличались от благоприятного ответа. Пациенты СМА 1 имели более тяжёлый генотип - 2 копии гена *SMN2*, а при СМА 2 почти четырехкратная задержка, по сравнению с благоприятным ответом, начала терапии. У пациентов со СМА 2 и СМА 3 типа оказалась низкой приверженность к респираторной поддержке и реабилитации, а также наличие прогрессирующих ортопедических осложнений. Результаты подчёркивают модифицирующую роль гена *SMN2*, критичность раннего лечения и необходимость мультидисциплинарного сопровождения.

Важно подчеркнуть, что оценка эффективности терапии при СМА не может основываться исключительно на показателях двигательного развития. Улучшение или стабилизация моторных функций отражают лишь часть клинической картины заболевания. Оценка состояния пациента должна быть комплексной и обязательно включать показатели дыхательной функции и функции глотания, так как именно эти параметры во многом определяют качество жизни и степень независимости. Для оценки двигательной сферы необходимо использовать комбинированный подход: поскольку методология применения функциональных шкал носит относительный характер, для стандартизированной, непрерывной и воспроизводимой оценки моторного развития при СМА целесообразно, наряду с тестированием по функциональным моторным шкалам (таким как CHOP INTEND, HINE-2, HFMSE и др.), проводить оценку крупных моторных навыков по критериям ВОЗ. В зависимости от степени сохранности моторных функций рекомендуется определять функциональный класс пациента, что позволит унифицировать клиническую интерпретацию и облегчит межцентровое сравнение результатов. Критерии функциональных классов

опубликованы в статье «*Определение критериев функционального класса у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q*» [37].

Таким образом, патогенетическая терапия коренным образом изменила клиническую траекторию СМА, модифицировав фенотип заболевания на новый с пролонгированной выживаемостью, стабильной и, в отдельных случаях, развивающейся моторной функцией, с сохранной функцией дыхания и глотания. Однако достигнутый эффект от патогенетической терапии зависит не только от своевременности диагностики заболевания, генетических и клинических факторов (возраст дебюта и число копий гена *SMN2*), времени начала лечения, но и мультидисциплинарного сопровождения, приверженности пациентов к медицинским рекомендациям. Раннее начало терапии, особенно на предсимптоматической стадии, повышает вероятность нормального соматического и неврологического развития у детей со СМА и должно рассматриваться как одно из ключевых направлений для совершенствования клинической практики и дальнейших научных исследований, мы видим в этом самое перспективное направление для развития дальнейших исследований.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты подтверждают эффективность патогенетической терапии при лечении пациентов с СМА и формируют приоритетные направления дальнейших научных исследований, включая изучение влияния терапии на патогенез заболевания, оптимизацию алгоритмов ведения пациентов и разработку моделей прогнозирования клинических исходов с оценкой эффективности лечения на разных этапах наблюдения.

Необходимо максимальное использование возможностей неонатального скрининга. Приоритетным направлением становится долгосрочное исследование когорт пациентов, начавших патогенетическую терапию на предсимптоматической стадии, с оценкой устойчивости эффекта и прогнозированием отдалённых клинических исходов.

Углубленная персонализация терапии и изучение предикторов ответа являются ключевыми задачами в контексте неонатального скрининга и сверхраннего начала лечения. Особое значение имеет разработка точных прогностических моделей, которые учитывают не только число копий гена *SMN2*, но и дополнительные генетические модификаторы, биомаркеры и данные инструментальных обследований для прогнозирования индивидуального ответа на терапию, выявления риска её недостаточной эффективности и обоснованного выбора оптимальной лечебной стратегии.

Необходима стандартизация комплексных критериев эффективности терапии СМА в новых условиях наблюдения — от предсимптоматического этапа до поздних стадий заболевания. Перспективным решением является разработка унифицированной многомерной системы оценки, объединяющей двигательные шкалы, критерии развития ВОЗ, параметры дыхательной функции, бульбарной функции и инструменты оценки качества жизни. Использование функциональных классов позволит проводить стратификацию пациентов и стандартизировать клинические решения.

Проактивное управление вторичными осложнениями при СМА сохраняет критическое значение, поскольку патогенетическая терапия увеличивает продолжительность жизни, но не исключает развития системных нарушений. Приоритетной задачей является разработка доказательных протоколов превентивной помощи пациентам, получающим патогенетическое лечение, включающих раннее назначение вентиляционной поддержки, ортопедическое вмешательство, применение инновационных методов реабилитации, психологическую помощь и индивидуальные программы коррекции нарушений коммуникативных, когнитивных, эмоциональных и адаптивных сфер развития, нутритивную поддержку и анализ факторов, влияющих на долгосрочную приверженность лечению.

Появление крупных когорт пациентов с новым фенотипом СМА создаёт условия для длительных исследований, направленных на оценку отдалённых результатов пожизненной терапии, а также изучение дополнительных стратегий — нейропротекции и мышечно-ориентированных воздействий для преодоления моторного «плато».

Таким образом, успешное внедрение расширенного неонатального скрининга и патогенетической терапии формирует основу принципиально нового направления дальнейших исследований. Необходимо создание целостной системы пожизненного сопровождения, направленной на то, чтобы трансформировать достигнутый успех не только в увеличении продолжительности жизни, а также высокое ее качество для каждого пациента через максимально раннее лечение, персонализацию и комплексную проактивную мультидисциплинарную помощь.

ВЫВОДЫ

1. Патогенетическая терапия - ключевой фактор роста выживаемости и снижения потребности в постоянной респираторной поддержке у пациентов со СМА. К моменту последнего наблюдения, 89,8% пациентов СМА 1 типа выжили и не нуждались в постоянной вентиляции лёгких (≥ 16 часов в сутки). В группах СМА 2, СМА 3 и у пациентов, получивших лечение на пресимптоматической стадии (группа пред-СМА), выживаемость без потребности в постоянной вентиляции или респираторной поддержке составила 100%. У 4 из 5 пациентов, первоначально находившихся на постоянной вентиляции, на фоне терапии отмечено улучшение функции лёгких с переходом на вентиляцию менее 16 часов в сутки, что недостижимо при естественном течении.
2. В группе пред-СМА отмечено нормальное моторное развитие, все дети (100%) достигли основных моторных навыков в сроки, соответствующие нормативам ВОЗ ($p \leq 0,046$). Среди пациентов со СМА 1 типа функциональный класс «сидячий» был достигнут в 75% случаев к третьему году наблюдения ($p \leq 0,046$), что не наблюдается при естественном течении заболевания. У пациентов со СМА 2 и СМА 3 типов, поздно начавших патогенетическую терапию, наблюдалась преимущественно стабилизация моторных функций.
3. Полученные в ходе исследования данные подчёркивают необходимость раннего начала патогенетической терапии. Для пациентов со СМА 1 типа наиболее значимым предиктором достижения функционального класса «сидячий» являлся возраст дебюта заболевания $\geq 1,5$ месяца ($p \leq 0,001$), при этом большее число копий гена *SMN2* также ассоциировалось с достижением данного функционального уровня ($p \leq 0,001$). У пациентов со СМА 2 типа ключевым предиктором достижения функционального класса «ходячий» определена меньшая задержка в начале патогенетической терапии ($\leq 8,5$ месяцев от дебюта заболевания).
4. Назначение патогенетической терапии на пресимптоматической стадии (группа пред-СМА) стало основой нормального физического, психоречевого и соматического развития. При этом у пациентов со СМА 1–3 типов на фоне лечения отмечена стабилизация или улучшения соматического и неврологического статуса при сохраняющемся риске ортопедических и дыхательных осложнений. У пациентов со СМА 1 типа сохранялась хроническая дыхательная недостаточность без признаков прогрессирования, в отдельных случаях отмечалось улучшение (например, переход с постоянной на вентиляцию менее 16 часов в сутки), отмечено сохранение функции глотания. У пациентов со СМА 2 типа «сидячий» наблюдалось достоверное улучшение показателей функции лёгких — ФЖЕЛ ($p = 0,026$) и ПОС ($p = 0,016$). У «сидячих» пациентов со СМА 2 и 3 типа выявлено прогрессирование сколиоза ($p \leq 0,012$), у СМА 1-2 типа прогрессирующие деформации тазобедренных суставов ($p \leq 0,020$) и

контрактуры ($p \leq 0,002$). У всех пациентов СМА 1–3 типов выявлены нарушения адаптивной сферы (до 79%), а при СМА 1 типа дополнительно отмечались эмоциональные, когнитивные и коммуникативные дефициты (до 30–40%), которые статистически значимо ассоциированы с меньшим числом копий гена *SMN2* ($p \leq 0,007$), более ранним дебютом ($p < 0,001$), низким функциональным классом ($p = 0,017$), а также с наличием дисфагии ($p < 0,001$) и хронической дыхательной недостаточностью ($p \leq 0,045$).

5. По предложенным критериям частота встречаемости недостаточного ответа на патогенетическую терапию составила 35,7%: СМА 1 типа - 45%, СМА 2 - 35% и СМА 3 - 20%; пред-СМА - 0%. Пациенты с недостаточным ответом отличались от благоприятного ответа по числу копий гена *SMN2* при СМА 1 типа ($p=0,029$), более поздним началом лечения при СМА 2 ($p<0,001$). Но кроме этого, у пациентов с недостаточным ответом 2 и 3 типа СМА выявлена низкая приверженность к респираторной поддержке, реабилитации (до 88,9%) и высокая частота прогрессирования ортопедических осложнений (до 55,6%). Что подчеркивает необходимость регулярного междисциплинарного сопровождения пациентов со СМА, а также повышения их приверженности медицинским рекомендациям, независимо от проведения патогенетической терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Назначение патогенетической терапии пациентам с генетически подтверждённой СМА 5q должно проводиться в максимально ранние сроки — сразу после молекулярно-генетической верификации диагноза. Наиболее эффективная стратегия — инициация лечения на предсимптоматической стадии, поскольку это повышает вероятность выживаемости без необходимости постоянной вентиляции лёгких, создаёт условия для нормального моторного развития и может способствовать сохранению соматического и неврологического здоровья.
2. Для пациентов с СМА 1 типа рекомендуется учитывать возраст появления первых клинических симптомов как основной предиктор моторного ответа на терапию, а для пациентов с СМА 2 — длительность задержки до начала патогенетического лечения. Дополнительным фактором, повышающим точность прогноза у пациентов с СМА 1, является число копий гена *SMN2*.
3. С учётом методологии выполнения функциональных шкал их применение носит относительный характер. Для стандартизированного и непрерывного анализа эффективности лечения целесообразно помимо тестирования по функциональным моторным шкалам (такие как CHOP INTEND, HFMSE и др.) дополнительно проводить оценку крупных моторных навыков и функционального класса по предложенными критериям (согласно критериям ВОЗ).
4. Число копий гена *SMN2*, задержку инициации патогенетической терапии, прогрессирование ортопедических осложнений и низкую приверженность к респираторной поддержке и реабилитации можно рассматривать как факторы, приводящие к недостаточному ответу на терапию, в отношении моторных и дыхательных исходов.
5. Учитывая возможное прогрессирование отдельных симптомов, ведение пациентов со СМА, независимо от вида применяемой патогенетической терапии, рекомендуется мультидисциплинарное наблюдение в соответствии с функциональным статусом пациента для раннего выявления и своевременной коррекции нарушений. Рекомендуется повышение приверженности к программам респираторной поддержки и реабилитации у пациентов со СМА.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВК – верхняя конечность
- ГЗТ – генозаместительная терапия
- ДН – дыхательная недостаточность
- ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
- ИМТ – индекс массы тела
- КФК – креатинфосфокиназа
- ЛФК – лечебная физкультура
- Ме – медиана
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НК – нижняя конечность
- НИВЛ – неинвазивная вентиляция лёгких
- НП – недостаточность питания
- НС→ОА – терапия: первый препарат нусинерсен, затем проведена генозаместительная онасемноген абепарвовеком
- НС→РД→ОА – терапия: первый препарат нусинерсен, затем рисдиплам, затем проведена генозаместительная терапия онасемноген абепарвовеком
- НФ - нейрофиламенты
- ОА – онасемноген абепарвовек
- ПОС – пиковая объёмная скорость выдоха
- РД – рисдиплам
- РД→ОА – терапия: сначала рисдиплам, затем онасемноген абепарвовек
- РГ – рентгенография
- РНС – расширенный неонatalный скрининг
- СМА – спинальная мышечная атрофия 5q
- СПСС – пакет статистических программ SPSS
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких
- ФК – функциональный класс
- ХДН – хроническая дыхательная недостаточность
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭНМГ – электронейромиография
- 6MWT – 6-minute walk test (тест 6-минутной ходьбы)

AUC – Area Under the Curve (площадь под ROC-кривой)

BMIZ – Body Mass Index-for-age Z-score (индекс массы тела по возрасту в Z-оценках)

CHOP INTEND – The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Development (тест нейромышечного развития младенцев Филадельфийской детской больницы)

CMAP – Compound Muscle Action Potential (суммарный потенциал действия мышц)

DP-3 – Developmental Profile-3 (профиль развития ребёнка, 3-я версия)

FVC – Functional Vital Capacity (форсированная жизненная ёмкость лёгких)

HFMSE – Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (расширенная моторная шкала Хаммерсмит)

HINE-2 – Hammersmith Infant Neurological Exam – Part 2 (неврологическое обследование младенцев по шкале Хаммерсмит, часть 2)

MFM-32 – Motor Function Measure (32 пункта) (шкала оценки моторных функций, 32 пункта)

NCV, CPB – Nerve Conduction Velocity (скорость проведения возбуждения по нерву)

NGS (англ. next generation sequencing) - секвенирования нового поколения

p – уровень статистической значимости

padj – скорректированный уровень значимости (при множественных сравнениях)

PEF – Peak Expiratory Flow (пиковая объёмная скорость выдоха)

PNCR – Pediatric Neuromuscular Clinical Research network (Педиатрическая сеть клинических исследований при нейромышечных заболеваниях)

ROC – Receiver Operating Characteristic (рабочая характеристика приёмника; ROC-кривая)

RULM – Revised Upper Limb Module (модуль оценки функций верхних конечностей, пересмотренный вариант)

SD – Standard Deviation (стандартное отклонение)

SMN – Survival Motor Neuron (белок выживаемости мотонейрона)

SMN1 – Survival Motor Neuron 1 (ген белка выживаемости мотонейрона 1)

SMN2 – Survival Motor Neuron 2 (ген белка выживаемости мотонейрона 2)

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences (пакет статистических программ)

Z-score – стандартное отклонение от средних значений (Z-оценка)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айзатулина, Д. В. Консенсус в отношении особенностей внедрения воспроизведенного препарата нусинерсен российского производства (TH Лантесенс®) для терапии СМА 5q в России / Д. В. Айзатулина [и др.]. – Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2025. – Vol. 6, № 2(6). – С. 66–71. – DOI: 10.46563/2686-8997-2025-6-2-66-71.
2. Артемьева, С. Б. Подходы к патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии у детей и новорождённых / С. Б. Артемьева [и др.]. – Неврально-мышечные болезни. – 2024. – Vol. 14, № 1. – С. 86–92. – DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-1-86-92.
3. Артемьева, С. Б. Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии (версия № 2) / С. Б. Артемьева [и др.]. – Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2023. – Vol. 4, № 2. – С. 64–73. – DOI: 10.46563/2686-8997-2023-4-2-64-73.
4. Артемьева, С. Б. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России / С. Б. Артемьева [и др.]. – Неврально-мышечные болезни. – 2022. – Vol. 12, № 1. – С. 29–38. – DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38.
5. Артемьева, С. Б. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России / С. Б. Артемьева [и др.]. – Неврально-мышечные болезни. – 2020. – Vol. 10, № 3(10). – С. 35–41.
6. Артемьева, С. Б. Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии / С. Б. Артемьева [и др.]. – Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2021. – Vol. 2, № 1. – С. 7–9. – DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-1-7-9.
7. Ахкямова, М. А. Факторы, модифицирующие течение спинальной мышечной атрофии 5q / М. А. Ахкямова, О. А. Щагина, А. В. Поляков. – Неврально-мышечные болезни. – 2023. – Vol. 13, № 4(13). – С. 62–73. – DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-62-73.
8. Бакланов, А. Н. Хирургическое лечение тяжёлых нейромышечных сколиозов у пациентов, страдающих спинальной мышечной атрофией / А. Н. Бакланов [и др.]. – Хирургия позвоночника. – 2011. – № 4. – С. 31–37.
9. Власенко, А. И. Молекулярные механизмы нейродегенерации при спинальной мышечной атрофии / А. И. Власенко [и др.]. – Неврально-мышечные болезни. – 2024. – Vol. 14, № 3. – С. 72–80. – DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-3-72-80.
10. Власенко, А. И. Количественные и структурные особенности генов SMN1 и SMN2 у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q / А. И. Власенко [и др.]. – Неврально-

- мышечные болезни. – 2025. – Vol. 14, № 4. – С. 21–28. – DOI: 10.17650/2222-8721-2025-14-4-21-28.
11. Влодавец, Д. В. Диагностические возможности МРТ мышц при нервно-мышечных заболеваниях / Д. В. Влодавец, Д. О. Казаков. – Неврологический журнал. – 2014. – Vol. 19, № 3. – С. 25–31.
 12. Влодавец, Д. В. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей / Д. В. Влодавец [и др.]. – М., 2013. – 32 с.
 13. Влодавец, Д. В. Исследование SMArt Retro: ретроспективный анализ данных российского регистра пациентов со спинальной мышечной атрофией / Д. В. Влодавец [и др.]. – НевроМышечные болезни. – 2024. – Vol. 14, № 3. – С. 54–71. – DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-3-54-71.
 14. Влодавец, Д. В. Ретроспективный анализ естественного течения спинальной мышечной атрофии 1-го типа у детей / Д. В. Влодавец [и др.]. – Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Vol. 66, № 4. – С. 64–73.
 15. Воронин, С. В. Неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: вчера, сегодня, завтра / С. В. Воронин, С. И. Куцев. – Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Vol. 10, № 4. – С. 34–39. – DOI: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-34-39.
 16. Диль, А. В. Исследование особенностей генетических изменений гена SMN1 при спинальной мышечной атрофии 5q / А. В. Диль [и др.]. – НевроМышечные болезни. – 2022. – Vol. 12, № 3. – С. 36–44. – DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-36-44.
 17. Забненкова, В. В. Точковые мутации в гене SMN1 у больных проксимальной спинальной мышечной атрофией I–IV типа, имеющих одну копию гена SMN1 / В. В. Забненкова [и др.]. – Генетика. – 2015. – Vol. 51, № 9. – С. 1075–1082. – DOI: 10.7868/S0016675815080123.
 18. Забненкова, В. В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики / В. В. Забненкова, Е. Л. Дадали, А. В. Поляков. – НевроМышечные болезни. – 2013. – № 3. – С. 27–31.
 19. Иллариошкин, С. Н. Спинальная мышечная атрофия: современные возможности терапии и проблема преемственности многолетнего ведения пациентов / С. Н. Иллариошкин, Ю. А. Селивёрстов. – М.: Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, 2021. – 40 с.
 20. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нусинерсен. Регистрационный № ЛП-005730.
 21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Онасемноген абепарвовек. Регистрационный № ЛП-001462-(РГ-RU).

22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Рисдиплам. Регистрационный № ЛП-006602.
23. Клинические рекомендации для взрослых: 5q-ассоциированная спинальная мышечная атрофия [Электронный ресурс]. – М.: Минздрав России, 2024. – 165 с.
24. Клинические рекомендации: Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (у детей) [Электронный ресурс]. – М.: Минздрав России, 2023. – 94 с.
25. Клюшников, С. А. Эффективность и безопасность нусинерсена при спинальной мышечной атрофии у взрослых / С. А. Клюшников, С. Н. Иллариошкин. – Нервные болезни. – 2023. – № 3. – С. 18–26.
26. Комаров, И. А. Социально-экономическая эффективность проведения неонатального скрининга на спинальную мышечную атрофию в Российской Федерации / И. А. Комаров [и др.]. – Нервно-мышечные болезни. – 2023. – Vol. 13, № 3. – С. 25–32. – DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-25-32.
27. Куцев, С. И. Неонатальный скрининг: национальное руководство / С. И. Куцев [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 360 с. – DOI: 10.33029/9704-7737-3-NEO-2023-1-360.
28. Маретина, М. А. Возможные генетические модификаторы спинальной мышечной атрофии / М. А. Маретина, А. В. Киселев, В. С. Баранов. – Медицинская генетика. – 2017. – Vol. 16, № 5. – С. 10–16.
29. Маретина, М. А. Изучение генетических факторов, влияющих на тяжесть спинальной мышечной атрофии / М. А. Маретина [и др.]. – Медицинская генетика. – 2012. – Vol. 12, № 4. – С. 31–32.
30. Маретина, М. А. Современные тенденции в диагностике, скрининге и лечении спинальной мышечной атрофии / М. А. Маретина [и др.]. – Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – № 2(77). – С. 87–96. – DOI: 10.15690/vramn1768.
31. Нагимтаева, А. А. Мутационный анализ гена SMN у пациентов со спинальной мышечной атрофией и связь между мутацией и тяжестью клинических проявлений / А. А. Нагимтаева [и др.]. – Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2017. – Vol. 3, № 45 (special issue 3). – С. 18–21. – DOI: 10.23950/1812-2892-JCMK-00484.
32. Невмержицкая, К. С. Краткосрочная безопасность и эффективность онасемноген абепарвовека у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование / К. С. Невмержицкая; Е. Ю. Сапего; Д. А. Морозова. – Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Vol. 20, № 6s(20). – С. 589–594. – DOI: 10.15690/vsp.v20i6s.2367.
33. Новикова, Е. С. Опыт использования пероральной патогенетической терапии препаратом рисдиплам у взрослых пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q в Московской

- области / Е. С. Новикова. – Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2023. – № 3(17). – С. 88–93. – DOI: 10.54101/ACEN.2023.3.11.
34. БИОКАД. 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 / ANB-004-1/BLUEBELL
 35. Пантелеева, М. В. Опыт применения препарата Нусинерсен у детей с проксимальной мышечной атрофией 5q в Московской области / М. В. Пантелеева. – Русский журнал детской неврологии. – 2022. – № 3(17). – С. 37–42. – DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-37-42.
 36. Папина, Ю. О. Бессимптомное повышение тропонина I и острый миокардит в отсроченном периоде генозаместительной терапии онасемногеном абепарвовеком у пациентов со спинальной мышечной атрофией: обзор литературы и серия клинических случаев / Ю. О. Папина [и др.]. – Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2023. – № 3(4). – С. 144–157.
 37. Папина, Ю. О. Определение критериев функционального класса у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q / Ю. О. Папина [и др.]. – Нервно-мышечные болезни. – 2024. – № 4(14). – С. 58–70. – DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-4-58-70.
 38. Папина, Ю. О. Оценка социально-эмоционального, когнитивного и коммуникативного развития и адаптивного поведения детей со спинальной мышечной атрофией 5q / Ю. О. Папина [и др.]. – Neuromuscular Diseases. – 2025. – № 1 (15). – С. 39–52. – DOI: 10.17650/2222-8721-2025-15-1-39-52.
 39. Папина, Ю. О. Применение генозаместительной терапии у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q I типа с хронической нозокомиальной бронхолёгочной инфекцией / Ю. О. Папина [и др.]. – Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2024. – № 3(5). – С. 128–146.
 40. Попов, К. Д. Молекулярные маркёры тяжести заболевания и ответа на терапию нусинерсеном при спинальной мышечной атрофии 5q (обзор литературы) / К. Д. Попов [и др.]. – Нервно-мышечные болезни. – 2023. – № 3(13). – С. 33–39. – DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-33-39.
 41. Рушкевич, Ю. Н. Семейный случай спинальной мышечной атрофии (СМА): опыт применения модификатора сплайсинга гена SMN2 (рисдиплама) / Ю. Н. Рушкевич [и др.]. – Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – № 2. – С. 245–256.
 42. Смирнова, А. А. Опыт применения Рисдиплама в реальной клинической практике / А. А. Смирнова [и др.]. – Журнал Поликлиника – 2022. – № 1. – С. 24–26.

43. Фисенко, Д. А. Эффективность генной терапии препаратом онасемноген абепарвовек у пациентов со спинальной мышечной атрофией раннего возраста / Д. А. Фисенко [и др.]. – Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2025. – Vol. 6, № 1. – С. 13–25.
44. Фисенко, Д. А. Динамика уровней лёгких и тяжёлых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови детей со спинальной мышечной атрофией на фоне применения генной терапии / Д. А. Фисенко [и др.]. – Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2025. – № 1(6). – С. 26–36.
45. Фисенко, Д. А. Нейрофиламенты как биомаркер спинальной мышечной атрофии / Д. А. Фисенко [и др.]. – Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2023. – № 3(4). – С. 130–136.
46. Фисенко, Д. А. Нормативные показатели стимуляционной электромиографии у детей раннего возраста / Д. А. Фисенко [и др.]. – Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2023. – № 4(4). – С. 193–199.
47. Фисенко, Д. А. Динамика показателей стимуляционной электромиографии у пациентов со спинальной мышечной атрофией раннего возраста на фоне генной терапии / Д. А. Фисенко [и др.]. – Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2025. – № 4(5). – С. 192–200.
48. Шаркова, И. В. Критерии диагностики спинальной мышечной атрофии 5q / И. В. Шаркова; Е. Л. Дадали; С. С. Никитин. – Нервно-мышечные болезни. – 2021. – № 3(11). – С. 37–44. – DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-37-44.
49. Шпиликова, Ю. А. Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики / Ю. А. Шпиликова; С. Н. Илларионкин. – Нервно-мышечные болезни. – 2022. – № 4(12). – С. 37–45. – DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45.
50. Шпиликова, Ю. А. Применение пероральной патогенетической терапии препаратом рисдиплом у взрослых пациентов со спинальной мышечной атрофией / Ю. А. Шпиликова; С. А. Ключников; С. Н. Илларионкин. – Нервные болезни. . – 2023. – № 4. – С. 3–11. – DOI: 10.24412/2226-0757-2023-13040
51. Abiusi, E. 270th ENMC International Workshop: Consensus for SMN2 genetic analysis in SMA patients 10–12 March 2023, Hoofddorp, the Netherlands / E. Abiusi [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2024. – Vol. 34. – P. 114–122. – DOI: 10.1016/j.nmd.2023.12.008.
52. Acsadi, G. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study / G. Acsadi [et al.]. – Muscle & Nerve. – 2021. – Vol. 63, № 5. – P. 668–677.
53. Akodad, S. Cognition and communication in patients with spinal muscular atrophy: A systematic review / S. Akodad [et al.]. – Heliyon. – 2024. – Vol. 10, №. 13. – P. e33677. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33677.

54. Al Amrani, F. Scoliosis in Spinal Muscular Atrophy Type 1 in the Nusinersen Era / F. Al Amrani [et al.]. – Neurology Clinical Practice. – 2022. – Vol. 12, №. 4. – P. 279–287.
55. Ali, H. G. Gene therapy for spinal muscular atrophy: The Qatari experience / H. G. Ali [et al.]. – Gene Therapy. – 2021. – Vol. 28, Nos. 10–11. – P. 676–680. . – DOI: 10.1038/s41434-021-00273-7.
56. Annoussamy, M. Natural history of Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study / M. Annoussamy [et al.]. – Annals of Clinical and Translational Neurology. – 2021. – Vol. 8, №. 2. – P. 359–373. – DOI: 10.1002/acn3.51289.
57. Aponte Ribero, V. Systematic literature review of the natural history of spinal muscular atrophy: Motor function, scoliosis and contractures / V. Aponte Ribero [et al.]. – Neurology. – 2023. – Vol. 101, №. 21. – P. e2103–e2113. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000207925.
58. Arnold, E. S. Spinal muscular atrophy / E. S. Arnold; K. H. Fischbeck. – Handbook of Clinical Neurology. – 2018. – Vol. 148. – P. 591–601. – DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00038-7.
59. Authors, C. O. Consensus on gene replacement therapy for the treatment for spinal muscular atrophy / C. O. Authors [et al.]. – Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2023. – Vol. 4, № 2. – С. 64–73.
60. Ball, L. J. Communication skills among children with spinal muscular atrophy type 1: A parent survey / L. J. Ball [et al.]. – Assistive Technology. – 2021. – Vol. 33, №. 1. – P. 38–48. – DOI: 10.1080/10400435.2019.1586788.
61. Barrois, R. 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 / R. Barrois [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2023. – Vol. 33, №. 4. – P. 309–314.
62. Belančić, A. Switching from Nusinersen to Risdiplam: A Croatian real-world experience on effectiveness and safety / A. Belančić [et al.]. – Journal of Personalized Medicine. – 2024. – Vol. 14, №. 3. – P. 244.
63. Belančić, A. Transforming spinal muscular atrophy: From pivotal trials to real-world evidence and future therapeutic frontiers in Types 1 and 2 / A. Belančić [et al.]. – Biomedicines. – 2025. – Vol. 13, №. 8. – P. 1939.
64. Bersani, M. Cell-penetrating peptide-conjugated Morpholino rescues SMA in a symptomatic preclinical model / M. Bersani [et al.]. – Molecular Therapy. – 2022. – Vol. 30, №. 3. – P. 1288–1299.
65. Bertoli, S. Anthropometric measurement standardization for a multicenter nutrition survey in children with spinal muscular atrophy / S. Bertoli [et al.]. – European Journal of Clinical Nutrition. – 2019. – Vol. 73, №. 12. – P. 1646–1648. – DOI: 10.1080/10400435.2019.1586788.

66. Bishop, K. M. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the Hammersmith Infant Neurological Exam – Part 2: Experience from a nusinersen clinical study / K. M. Bishop, J. Montes, R. S. Finkel – Muscle & Nerve. – 2018. – Vol. 57, № 1. – P. 142–146. – DOI: 10.1002/mus.25705.
67. Bitetti, I. Onasemnogene Abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: A real-world observational study / I. Bitetti [et al.]. – Gene Therapy. – 2023. – Vol. 30, Nos. 7–8. – P. 592–597.
68. Blair, H. A. Onasemnogene Abeparvovec: A review in spinal muscular atrophy / H. A. Blair. – CNS Drugs. – 2022. – Vol. 36, №. 9. – P. 995–1005.
69. Blasco-Pérez, L. Beyond copy number: A new, rapid and versatile method for sequencing the entire SMN2 gene in SMA patients / L. Blasco-Pérez [et al.]. – Human Mutation. – 2021. – Vol. 42, №. 6. – P. 787–795.
70. Blasco-Pérez, L. Deep molecular characterization of milder spinal muscular atrophy patients carrying the c.859G>C variant in SMN2 / L. Blasco-Pérez [et al.]. – International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, №. 15. – P. 8289.
71. Bolado-Carrancio, A., Tapia O., Rodríguez-Rey J. C. Ubiquitination insight from spinal muscular atrophy – from pathogenesis to therapy: A muscle perspective / A. Bolado-Carrancio [et al.]. – International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, №. 16. – P. 8800.
72. Butchbach, M. E. R. Genomic variability in the survival motor neuron genes (SMN1 and SMN2): Implications for spinal muscular atrophy phenotype and therapeutics development / M. E. R. Butchbach. – International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, №. 15. – P. 7896. – DOI: 10.3390/ijms22157896.
73. Butterfield, R. J. Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency / R. J. Butterfield. – Seminars in Pediatric Neurology. – 2021. – Vol. 38. – P. 100899. – DOI: 10.1016/j.spen.2021.100899.
74. Byers, R. K. Infantile muscular atrophy / R. K. Byers; B. Q. Bunker. – Archives of Neurology. – 1961. – Vol. 5, №. 2. – P. 140–164. – DOI: 10.1001/archneur.1961.00450140022003.
75. Calucho, M. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases / M. Calucho [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2018. – Vol. 28, №. 3. – P. 208–215. – DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.013.
76. Cances, C. C. Natural history of Type 1 spinal muscular atrophy: A retrospective, global, multicenter study / C. C. Cances [et al.]. – Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2022. – Vol. 17, №. 1. – P. 300. – DOI: 10.1186/s13023-022-02455-x.

77. Cattinari, M. G. RegistrAME: The Spanish self-reported patient registry of spinal muscular atrophy / M. G. Cattinari [et al.]. – Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2024. – Vol. 19, №. 1. – P. 76. – DOI: 10.1186/s13023-024-03071-7
78. Chabanon, A. Prospective and longitudinal natural history study of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study / A. Chabanon [et al.]. – PLOS ONE. – 2018. – Vol. 13, №. 7. – P. e0201004. – DOI: 10.1371/journal.pone.0201004.
79. Chaplin, M. Correction: Onasemnogene Abeparvovec for treating pre-symptomatic spinal muscular atrophy: An external assessment group perspective of the partial review of NICE Highly Specialised Technology Evaluation 15 / M. Chaplin [et al.]. – PharmacoEconomics – Open. – 2023. – Vol. 7, №. 6. – P. 1015. – DOI: 10.1007/s41669-023-00409-2.
80. Chaplin, M. Onasemnogene Abeparvovec for treating pre-symptomatic spinal muscular atrophy: An external assessment group perspective of the partial review of NICE Highly Specialised Technology Evaluation 15 / M. Chaplin [et al.]. – PharmacoEconomics – Open. – 2023. – Vol. 7, №. 6. – P. 863–875. – DOI: 10.1007/s41669-023-00399-4.
81. Chiha, M. Long-term follow-up of patients on drug holiday from bisphosphonates: Real-world setting / M. Chiha [et al.]. – Endocrine Practice. – 2013. – Vol. 19, №. 6. – P. 989–994. – DOI: 10.4158/EP12406.OR.
82. Chiriboga, C. A. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy / C. A. Chiriboga [et al.]. – Neurology. – 2016. – Vol. 86, №. 10. – P. 890–897. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000002445.
83. Chiriboga, C. A. Risdiplam in patients previously treated with other therapies for spinal muscular atrophy: An interim analysis from the JEWELFISH study / C. A. Chiriboga [et al.]. – Neurology and Therapy. – 2023. – Vol. 12, №. 2. – P. 543–557. – DOI: 10.1007/s40120-023-00444-1.
84. Chiriboga, C. A. JEWELFISH: 24-month results from an open-label study in non-treatment-naïve patients with SMA receiving treatment with risdiplam / C. A. Chiriboga [et al.]. – Journal of Neurology. – 2024. – Vol. 271, №. 8. – P. 4871–4884.
85. Chiriboga, C. A. Longer-term treatment with nusinersen: Results in later-onset spinal muscular atrophy from the SHINE Study / C. A. Chiriboga [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2020. – Vol. 30, Suppl. – P. 257.
86. Chongmelaxme, B. Gene-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy types 1 and 2: A systematic review and meta-analysis / B. Chongmelaxme [et al.]. – Gene Therapy. – 2025. – Vol. 32, №. 4. – P. 301–330.
87. Chongmelaxme, B. Gene-Based Therapy for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy Types 1 and 2: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Chongmelaxme [et al.]. – Research Square. – 2023. – DOI: 10.21203/rs.3.rs-3488410/v1.

88. Chou, S.-H. The effect of scoliosis surgery on pulmonary function in spinal muscular atrophy type II patients / S.-H. Chou [et al.]. – European Spine Journal. – 2017. – Vol. 26, №. 6. – P. 1721–1731. – DOI: 10.1007/s00586-016-4828-2.
89. Chung, B. H. Y. Spinal Muscular Atrophy: Survival Pattern and Functional Status / B. H. Y. Chung, V. C. N. Wong, P. Ip. – Pediatrics – 2004. – Vol. 114, № 5. – P. e548–e553. – DOI: 10.1542/peds.2004-0668
90. Coratti, G. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with nusinersen: A critical review and meta-analysis / G. Coratti [et al.]. – Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2021. – Vol. 16, №. 1. – P. 430. – DOI: 10.1186/s13023-021-02065-z.
91. Coratti, G. Long-term natural history in type II and III spinal muscular atrophy: A 4-year international study on the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded / G. Coratti [et al.]. – European Journal of Neurology. – 2024. – Vol. 31, №. 12. – P. e16517. – DOI: 10.1111/ene.16517.
92. Costa-Roger, M. The importance of digging into the genetics of SMN genes in the therapeutic scenario of spinal muscular atrophy / M. Costa-Roger [et al.]. – International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, №. 16. – P. 9029.
93. Crawford, T. O. Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study / T. O. Crawford [et al.]. – PLOS ONE. – 2012. – Vol. 7, №. 4. – P. e33572. – DOI: 10.1371/journal.pone.0033572.
94. Crawford, T. O. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study / T. O. Crawford [et al.]. – Muscle & Nerve. – 2023. – Vol. 68, №. 2. – P. 157–170. – DOI: 10.1002/mus.27853.
95. Cristofano, G. Peripheral circulation disturbances in two consecutive children with spinal muscular atrophy and literature review / G. Cristofano [et al.]. – Acta Myologica. – 2022. – Vol. 41, №. 2. – P. 84–88. – DOI: 10.36185/2532-1900-072.
96. Cuscó, I. Practical guidelines to manage discordant situations of SMN2 copy number in patients with spinal muscular atrophy / I. Cuscó [et al.]. – Neurology Genetics. – 2020. – Vol. 6, №. 6. – P. e530. – DOI: 10.1212/NXG.0000000000000530.
97. D'Amico, A. Spinal muscular atrophy / A. D'Amico [et al.]. – Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2011. – Vol. 6. – P. 71. – DOI: 10.1186/1750-1172-6-71.
98. Dangouloff, T. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go / T. Dangouloff [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2021. – Vol. 31, №. 6. – P. 574–582. – DOI: 10.1016/j.nmd.2021.03.007.

99. Darras, B. T. An integrated safety analysis of infants and children with symptomatic spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen in seven clinical trials / B. T. Darras [et al.]. – CNS Drugs. – 2019. – Vol. 33, № 9. – P. 919–932. – DOI: 10.1007/s40263-019-00660-5.
100. Darras, B. T. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls / B. T. Darras [et al.]. – New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 385, № 5. – P. 427–435. – DOI: 10.1056/NEJMoa2102047.
101. Darras, B. T. Genetic disorders affecting the motor neuron: spinal muscular atrophy / B. T. Darras, U. R. Monani, D. C. De Vivo. – Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice. – 6th ed. – Elsevier, 2017. – P. 1057–1064. – DOI: 10.1016/B978-0-323-37101-8.00139-9.
102. Darras, B. T. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy / B. T. Darras [et al.]. – Annals of Clinical and Translational Neurology. – 2019. – Vol. 6, № 5. – P. 932–944. – DOI: 10.1002/acn3.779.
103. Day, J. W. 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 / J. W. Day [et al.]. – The Lancet Neurology. – 2021. – Vol. 20, № 4. – P. 284–293. – DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6.
104. Day, J. W. Clinical trial and postmarketing safety of onasemnogene abeparvovec therapy / J. W. Day [et al.]. – Drug Safety. – 2021. – Vol. 44, № 10. – P. 1109–1119. – DOI: 10.1007/s40264-021-01107-6.
105. De Amicis, R. Growth patterns in children with spinal muscular atrophy / R. De Amicis [et al.]. – Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2021. – Vol. 16, № 1. – Art. 375. – DOI: 10.1186/s13023-021-02015-9.
106. De Sanctis, R. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy / R. De Sanctis [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2016. – Vol. 26, № 11. – P. 754–759. – DOI: 10.1016/j.nmd.2016.10.002.
107. De Vivo, D. C. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study / D. C. De Vivo [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2019. – Vol. 29, № 11. – P. 842–856. – DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.007.
108. Dubowitz, V. Infantile muscular atrophy. A prospective study with particular reference to a slowly progressive variety / V. Dubowitz. – Brain. – 1964. – Vol. 87, № 4. – P. 707–718. – DOI: 10.1093/brain/87.4.707.
109. Dubowitz, V. Ramblings in the history of spinal muscular atrophy / V. Dubowitz. – Neuromuscular Disorders. – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 69–73. – DOI: 10.1016/j.nmd.2008.10.003.

- 110.Dunaway Young, S. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy: 6MWT in SMA / S. Dunaway Young [et al.]. – Muscle & Nerve. – 2016. – Vol. 54, № 5. – P. 836–842. – DOI: 10.1002/mus.25020.
- 111.Duong, T. Understanding the relationship between the 32-item motor function measure and daily activities from an individual with spinal muscular atrophy and their caregivers' perspective: a two-part study / T. Duong [et al.]. – BMC Neurology. – 2021. – Vol. 21, № 1. – Art. 143. – DOI: 10.1186/s12883-021-02129-2.
- 112.Duong, T. A patient-centered evaluation of meaningful change on the 32-item Motor Function Measure in spinal muscular atrophy using qualitative and quantitative data / T. Duong [et al.]. – Frontiers in Neurology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 770423. – DOI: 10.3389/fneur.2022.770423.
- 113.Erdos, J. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: a systematic review of real-world study data / J. Erdos, C. Wild. – European Journal of Paediatric Neurology. – 2022. – Vol. 39. – P. 1–10. – DOI: 10.1016/j.ejpn.2022.04.006.
- 114.Fernandes, B. D. Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec for the treatment of patients with spinal muscular atrophy type 1: a systematic review with meta-analysis / B. D. Fernandes [et al.]. – PLOS ONE. – 2024. – Vol. 19, № 5. – Art. e0302860. – DOI: 10.1371/journal.pone.0302860.
- 115.Finkel, R. 209th ENMC International Workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in spinal muscular atrophy, 7–9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands / R. Finkel [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2015. – Vol. 25, № 7. – P. 593–602. – DOI: 10.1016/j.nmd.2015.04.009.
- 116.Finkel, R. FP.24 RAINBOWFISH: preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA) / R. Finkel [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2022. – Vol. 32, Suppl. – P. S85–S86. – DOI: 10.1016/j.nmd.2022.06.195.
- 117.Finkel, R. S. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials / R. S. Finkel [et al.]. – Neurology. – 2014. – Vol. 83, № 9. – P. 810–817. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000000741
- 118.Finkel, R. S. Respiratory muscle function in infants with spinal muscular atrophy type I / R. S. Finkel [et al.]. – Pediatric Pulmonology. – 2014. – Vol. 49, № 12. – P. 1234–1242. – DOI: 10.1002/ppul.22997.
- 119.Finkel, R. S. 218th ENMC International Workshop: revisiting the consensus on standards of care in SMA. Naarden, The Netherlands, 19–21 February 2016 / R. S. Finkel [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2017. – Vol. 27, № 6. – P. 596–605. – DOI: 10.1016/j.nmd.2017.02.014.

- 120.Finkel, R. S. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study / R. S. Finkel [et al.]. – The Lancet. – 2016. – Vol. 388, № 10063. – P. 3017–3026. – DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8.
- 121.Finkel, R. S. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy / R. S. Finkel [et al.]. – New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377, № 18. – P. 1723–1732. – DOI: 10.1056/NEJMoa1702752.
- 122.Finkel, R. S. RESTORE: a prospective multinational registry of patients with genetically confirmed spinal muscular atrophy – rationale and study design / R. S. Finkel [et al.]. – Journal of Neuromuscular Diseases. – 2020. – Vol. 7, № 2. – P. 145–152. – DOI: 10.3233/JND-190451.
- 123.Finkel, R. S. Intrathecal onasemnogene abeparvovec for sitting, nonambulatory patients with spinal muscular atrophy: Phase I ascending-dose study (STRONG) / R. S. Finkel [et al.]. – Journal of Neuromuscular Diseases. – 2023. – Vol. 10, № 3. – P. 389–404. – DOI: 10.3233/JND-221560.
- 124.Finkel, R. S. DEVOTE study exploring higher dose of nusinersen in spinal muscular atrophy: study design and Part A results / R. S. Finkel [et al.]. – Journal of Neuromuscular Diseases. – 2023. – Vol. 10, № 5. – P. 813–823. – DOI: 10.3233/JND-221667.
- 125.Friese, J. Safety monitoring of gene therapy for spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec: a single centre experience / J. Friese [et al.]. – Journal of Neuromuscular Diseases. – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. 209–216. – DOI: 10.3233/JND-200593.
- 126.Frølich, S. V. Whole-body muscle MRI in patients with spinal muscular atrophy / S. V. Frølich [et al.]. – Journal of Neurology. – 2025. – Vol. 272, № 4. – P. 271. – DOI: 10.1007/s00415-025-13005-3.
- 127.Fujak, A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective / G. Haaker, A. Fujak. – The Application of Clinical Genetics. – 2013. – Vol. 6. – P. 113–120. – DOI: 10.2147/TACG.S53615.
- 128.Gavriilaki, M. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis / M. Gavriilaki [et al.]. – Neurotherapeutics. – 2022. – Vol. 19, № 2. – P. 464–475. – DOI: 10.1007/s13311-021-01170-1.
- 129.Giannopoulou, E. Z. Tongue fasciculations in an infant with spinal muscular atrophy type 1 / E. Z. Giannopoulou [et al.]. – Clinical Case Reports. – 2015. – Vol. 3, № 10. – P. 832–834. – DOI: 10.1002/ccr3.359.
- 130.Giannotta, G. Exploring variability in cognitive functioning in patients with spinal muscular atrophy: a scoping review / G. Giannotta [et al.]. – Neurological Sciences. – 2024. – Vol. 45, № 8. – P. 3699–3710. – DOI: 10.1007/s10072-024-07503-x.

131. Giess, D. An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec (at least 24 months), risdiplam (at least 12 months) or combination therapies / D. Giess, J. Erdos, C. Wild. – European Journal of Paediatric Neurology. – 2024. – Vol. 51. – P. 84–92. – DOI: 10.1016/j.ejpn.2024.06.004.
132. Glanzman, A. M. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) / A. M. Glanzman [et al.]. – Pediatric Physical Therapy. – 2011. – Vol. 23, № 4. – P. 322–326.
133. Gnazzo, M. Scoliosis in spinal muscular atrophy in the era of disease-modifying therapy: a scoping review / M. Gnazzo [et al.]. – Neurological Sciences. – 2025. – Vol. 46, № 8. – P. 3431–3442. – DOI: 10.1007/s10072-025-08155-1.
134. Goodwin, A. M. Limitations of 6-minute walk test reference values for spinal muscular atrophy / A. M. Goodwin [et al.]. – Muscle & Nerve. – 2020. – Vol. 61, № 3. – P. 375–382. – DOI: 10.1002/mus.26794.
135. Günther, R. Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study / R. Günther [et al.]. – The Lancet Regional Health – Europe. – 2024. – Vol. 39. – Ct. 100862. – DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.100862.
136. Haché, M. Intrathecal injections in children with spinal muscular atrophy: nusinersen clinical trial experience / M. Haché [et al.]. – Journal of Child Neurology. – 2016. – Vol. 31, № 7. – P. 899–906. – DOI: 10.1177/0883073815627882.
137. Hanna, R. B. Hip pain in nonambulatory children with Type-I or II spinal muscular atrophy / R. B. Hanna [et al.]. – JBJS Open Access. – 2022. – Vol. 7, № 3. – e22.00011. – DOI: 10.2106/JBJS.OA.22.00011.
138. Heier, C. R. Arrhythmia and cardiac defects are a feature of spinal muscular atrophy model mice / C. R. Heier [et al.]. – Human Molecular Genetics. – 2010. – Vol. 19, № 20. – P. 3906–3918. – DOI: 10.1093/hmg/ddq330.
139. Hensel, N. The need for SMN-independent treatments of spinal muscular atrophy (SMA) to complement SMN-enhancing drugs / N. Hensel, S. Kubinski, P. Claus. – Frontiers in Neurology. – 2020. – Vol. 11. – Ct. 45. – DOI: 10.3389/fneur.2020.00045.
140. Hjartarson, H. T. Disease modifying therapies for the management of children with spinal muscular atrophy (5q SMA): an update on the emerging evidence / H. T. Hjartarson, K. Nathorst-Böös, T. Sejersen. – Drug Design, Development and Therapy. – 2022. – Vol. 16. – P. 1865–1883. – DOI: 10.2147/DDDT.S307452.
141. Hoy, S. M. Onasemnogene abeparvovec: first global approval / S. M. Hoy. – Drugs. – 2019. – Vol. 79, № 11. – P. 1255–1262. – DOI: 10.1007/s40265-019-01162-5.

- 142.Hully, M. Palliative care in SMA type 1: a prospective multicenter French study based on parents' reports / M. Hully [et al.]. – Frontiers in Pediatrics. – 2020. – Vol. 8. – Cr. 4. – DOI: 10.3389/fped.2020.00004.
- 143.Ip H. N. H. Treatment of symptomatic spinal muscular atrophy with nusinersen: a prospective longitudinal study on scoliosis progression / H. N. H. Ip [et al.]. – Journal of Neuromuscular Diseases. – 2024. – Vol. 11, № 2. – P. 349–359. – DOI: 10.3233/JND-230077.
- 144.Kaufmann, P. Observational study of spinal muscular atrophy type 2 and 3: functional outcomes over 1 year / P. Kaufmann [et al.]. – Archives of Neurology. – 2011. – Vol. 68, № 6. – P. 779–786. – DOI: 10.1001/archneurol.2010.373.
- 145.Kaufmann, P. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3 / P. Kaufmann [et al.]. – Neurology. – 2012. – Vol. 79, № 18. – P. 1889–1897. – DOI: 10.1212/WNL.0b013e318271f7e4.
- 146.Keller, C. G. An orally available, brain penetrant, small molecule lowers huntingtin levels by enhancing pseudoexon inclusion / C. G. Keller [et al.]. – Nature Communications. – 2022. – Vol. 13. – P. 1150. – DOI: 10.1038/s41467-022-28653-6.
- 147.Khalil, M. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders / M. Khalil [et al.]. – Nature Reviews Neurology. – 2018. – Vol. 14, № 10. – P. 577–589. – DOI: 10.1038/s41582-018-0058-z.
- 148.Khera, S. Type 0 spinal muscular atrophy with multisystem involvement / S. Khera, R. Ghuliani. – Indian Pediatrics. – 2014. – Vol. 51, № 11. – P. 923–924. – DOI: 10.1007/s13312-015-0557-6.
- 149.Kirschner, J. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy / J. Kirschner [et al.]. – European Journal of Paediatric Neurology. – 2024. – Vol. 51. – P. 73–78. – DOI: 10.1016/j.ejpn.2024.06.001.
- 150.Kiselev, A. Establishment of a pilot newborn screening program for spinal muscular atrophy in Saint Petersburg / A. Kiselev [et al.]. – International Journal of Neonatal Screening. – 2024. – Vol. 10, № 1. – P. 9. – DOI: 10.3390/ijns10010009.
- 151.Kizina, K. Cognitive impairment in adult patients with 5q-associated spinal muscular atrophy / K. Kizina [et al.]. – Brain Sciences. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. 1184. – DOI: 10.3390/brainsci11091184.
- 152.Kokalariis, C. Long-Term Comparative Efficacy and Safety of Risdiplam and Nusinersen in Children with Type 1 Spinal Muscular Atrophy / C. Kokalariis [et al.]. – Advances in Therapy. – 2024. – Vol. 41, № 6. – P. 2414–2434. – DOI: 10.1007/s12325-024-02845-6.
- 153.Kolb, S. J. Spinal Muscular Atrophy: A Timely Review / S. J. Kolb, J. T. Kissel. – Archives of Neurology. – 2011. – Vol. 68, № 8. – P. 979–984. – DOI: 10.1001/archneurol.2011.74.

- 154.Kolb, S. J. Baseline Results of the NeuroNEXT Spinal Muscular Atrophy Infant Biomarker Study / S. J. Kolb [et al.]. – Annals of Clinical and Translational Neurology. – 2016. – Vol. 3, № 2. – P. 132–145. – DOI: 10.1002/acn3.283.
- 155.Kolb, S. J. Natural History of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy / S. J. Kolb [et al.]. – Annals of Neurology. – 2017. – Vol. 82, № 6. – P. 883–891. – DOI: 10.1002/ana.25101.
- 156.Koszewicz, M. Sensory Dysfunction in SMA Type 2 and 3 – Adaptive Mechanism or Concomitant Target of Damage? / M. Koszewicz [et al.]. – Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2024. – Vol. 19, № 1. – P. 321. – DOI: 10.1186/s13023-024-03339-y.
- 157.Leary, R. Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment for Neuromuscular Disorders (TREAT-NMD) / R. Leary [et al.]. – Neuropediatrics. – 2017. – Vol. 48, № 4. – P. 211–220. – DOI: 10.1055/s-0037-1604110.
- 158.Lee, B. H. Combination Therapy with Nusinersen and AVXS-101 in SMA Type 1 / B. H. Lee [et al.]. – Neurology. – 2019. – Vol. 93, № 14. – P. 640–641. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000008207.
- 159.Lefebvre, S. Identification and Characterization of a Spinal Muscular Atrophy-Determining Gene / S. Lefebvre [et al.]. – Cell. – 1995. – Vol. 80, № 1. – P. 155–165. – DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
- 160.Ling, K. K. Y. Synaptic Defects in the Spinal and Neuromuscular Circuitry in a Mouse Model of Spinal Muscular Atrophy / K. K. Y. Ling [et al.]. – PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5, № 11. – P. e15457. – DOI: 10.1371/journal.pone.0015457.
- 161.Lowes, L. P. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants with SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy / L. P. Lowes [et al.]. – Pediatric Neurology. – 2019. – Vol. 98. – P. 39–45. – DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.016.
- 162.Łusakowska, A. Long-term Nusinersen Treatment Across a Wide Spectrum of Spinal Muscular Atrophy Severity: A Real-world Experience / A. Łusakowska [et al.]. – Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 230. – DOI: 10.1186/s13023-023-02769-4.
- 163.Masson, R. Brain, Cognition, and Language Development in Spinal Muscular Atrophy Type 1: A Scoping Review / R. Masson [et al.]. – Developmental Medicine & Child Neurology. – 2021. – Vol. 63, № 5. – P. 527–536. – DOI: 10.1111/dmcn.14798.
- 164.Matsushige, T. Serum Neurofilament Concentrations in Children with Prolonged Febrile Seizures / T. Matsushige [et al.]. – Journal of the Neurological Sciences. – 2012. – Vol. 321, № 1–2. – P. 39–42. – DOI: 10.1016/j.jns.2012.07.043.
- 165.Mazzone, E. S. Revised Upper Limb Module for Spinal Muscular Atrophy: Development of a New Module / E. S. Mazzone [et al.]. – Muscle & Nerve. – 2017. – Vol. 55, № 6. – P. 869–874. – DOI: 10.1002/mus.25430.

166. Mehta, N. M. Nutritional Status and Nutrient Intake Challenges in Children with Spinal Muscular Atrophy / N. M. Mehta [et al.]. – Pediatric Neurology. – 2016. – Vol. 57. – P. 80–83. – DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.010.
167. Mendell, J. R. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy / J. R. Mendell [et al.]. – New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377, № 18. – P. 1713–1722. – DOI: 10.1056/NEJMoa1706198.
168. Mendell, J. R. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy / J. R. Mendell [et al.]. – JAMA Neurology. – 2021. – Vol. 78, № 7. – P. 834–841. – DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1272.
169. Mendonça, R. H. Severe Brain Involvement in 5q Spinal Muscular Atrophy Type 0 / R. H. Mendonça [et al.]. – Annals of Neurology. – 2019. – Vol. 86, № 3. – P. 458–462. – DOI: 10.1002/ana.25549.
170. Mercuri, E. Diagnosis and Management of Spinal Muscular Atrophy: Part 1: Recommendations for Diagnosis, Rehabilitation, Orthopedic and Nutritional Care / E. Mercuri [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 103–115. – DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.
171. Mercuri, E. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy / E. Mercuri [et al.]. – New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 378, № 7. – P. 625–635. – DOI: 10.1056/NEJMoa1710504.
172. Mercuri, E. Longitudinal Natural History of Type I Spinal Muscular Atrophy: A Critical Review / E. Mercuri [et al.]. – Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 84. – DOI: 10.1186/s13023-020-01356-1.
173. Mercuri, E. Onasemnogene Abeparvovec Gene Therapy for Symptomatic Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STR1VE-EU): An Open-label, Single-arm, Multicentre, Phase 3 Trial / E. Mercuri [et al.]. – The Lancet Neurology. – 2021. – Vol. 20, № 10. – P. 832–841. – DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9.
174. Mesfin, A. Spinal Muscular Atrophy: Manifestations and Management / A. Mesfin, P. D. Sponseller, A. I. Leet. – Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. – 2012. – Vol. 20, № 6. – P. 393–401. – DOI: 10.5435/JAAOS-20-06-393.
175. Messina, S. Feeding Problems and Malnutrition in Spinal Muscular Atrophy Type II / S. Messina [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2008. – Vol. 18, № 5. – P. 389–393. – DOI: 10.1016/j.nmd.2008.02.008.
176. Mikhalchuk, K. Pilot Program of Newborn Screening for 5q Spinal Muscular Atrophy in the Russian Federation / K. Mikhalchuk [et al.]. – International Journal of Neonatal Screening. – 2023. – Vol. 9, № 2. – P. 29. – DOI: 10.3390/ijns9020029.

- 177.Mix, L. Executive function is inversely correlated with physical function: the cognitive profile of adult Spinal Muscular Atrophy (SMA) / L. Mix [et al.]. – Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2021. – Vol. 16. – № 1. – P. 10. – DOI: 10.1186/s13023-020-01661-9.
- 178.Mohanlal, S. Evaluating Therapeutic Outcomes in Spinal Muscular Atrophy: An Indian Experience / S. Mohanlal [et al.]. – Annals of Indian Academy of Neurology. – 2025. – Vol. 28. – № 4. – P. 547–553. – DOI: 10.4103/aian.aian_670_24.
- 179.Moultrie, F. Pushing the boundaries: future directions in the management of spinal muscular atrophy / F. Moultrie [et al.]. – Trends in Molecular Medicine. – 2025. – Vol. 31. – № 4. – P. 307–318. – DOI: 10.1016/j.molmed.2024.12.006.
- 180.Munsat, T. L. International SMA Consortium Meeting (26–28 June 1992, Bonn, Germany) / T. L. Munsat, K. E. Davies. – Neuromuscular Disorders. – 1992. – Vol. 2. – № 5–6. – P. 423–428. – DOI: 10.1016/S0960-8966(06)80015-5.
- 181.Nahm, N. J. Spinal Muscular Atrophy / N. J. Nahm, M. A. Halanski. – Journal of the Pediatric Orthopaedic Society of North America. – 2020. – Vol. 2. – № 1. – P. 89. – DOI: 10.55275/JPOSNA-2020-89.
- 182.Nasomyont, N. Intravenous bisphosphonate therapy in children with spinal muscular atrophy / N. Nasomyont, L. N. Hornung, H. Wasserman. – Osteoporosis International. – 2020. – Vol. 31. – № 5. – P. 995–1000. – DOI: 10.1007/s00198-019-05256-y.
- 183.Navarrete-Opazo, A. Molecular Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review / A. Navarrete-Opazo [et al.]. – Neurology: Clinical Practice. – 2021. – Vol. 11. – № 4. – P. e524–e536. – DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000872.
- 184.Ngawa, M. Longitudinal developmental profile of newborns and toddlers treated for spinal muscular atrophy / M. Ngawa [et al.]. – Therapeutic Advances in Neurological Disorders. – 2023. – Vol. 16. – P. 17562864231154335. – DOI: 10.1177/17562864231154335.
- 185.National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nusinersen, risdiplam and onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy: Technology appraisal guidance [TA755]. – London: NICE. – 2021.
- 186.Noto, Y. Prominent fatigue in spinal muscular atrophy and spinal and bulbar muscular atrophy: evidence of activity-dependent conduction block / Y. Noto [et al.]. – Clinical Neurophysiology. – 2013. – Vol. 124. – № 9. – P. 1893–1898. – DOI: 10.1016/j.clinph.2012.12.053.
- 187.Oskoui, M. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1 / M. Oskoui [et al.]. – Neurology. – 2007. – Vol. 69. – № 20. – P. 1931–1936. – DOI: 10.1212/01.WNL.0000290830.40544.B9.

- 188.Oskoui, M. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA) / M. Oskoui [et al.]. – Journal of Neurology. – 2023. – Vol. 270. – № 5. – P. 2531–2546. – DOI: 10.1007/s00415-023-11560-1.
- 189.Ouyang, S. Association among biomarkers, phenotypes, and motor milestones in Chinese patients with 5q spinal muscular atrophy types 1–3 / S. Ouyang [et al.]. – Frontiers in Neurology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1382410. – DOI: 10.3389/fneur.2024.1382410.
- 190.Pandey, A. Efficacy and safety of Nusinersen among children with spinal muscular atrophy from North India: A prospective cohort study (NICE-SMA study) / A. Pandey [et al.]. – European Journal of Paediatric Neurology. – 2025. – Vol. 54. – P. 42–49. – DOI: 10.1016/j.ejpn.2024.12.001.
- 191.Pane, M. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function / M. Pane [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2018. – Vol. 28. – № 7. – P. 582–585. – DOI: 10.1016/j.nmd.2018.05.010.
- 192.Pane, M. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: predictors of efficacy and safety in naïve patients with spinal muscular atrophy and following switch from other therapies / M. Pane [et al.]. – eClinicalMedicine. – 2023. – Vol. 59. – P. 101997. – DOI: 10.1016/j.eclim.2023.101997.
- 193.Pascual-Morena, C. Efficacy of risdiplam in spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis / C. Pascual-Morena [et al.]. – Pharmacotherapy. – 2024. – Vol. 44. – № 1. – P. 97–105. – DOI: 10.1002/phar.2866.
- 194.Pechmann, A. SMArtCARE – A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy / A. Pechmann [et al.]. – Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2019. – Vol. 14. – № 1. – P. 18. – DOI: 10.1186/s13023-018-0983-0.
- 195.Pechmann, A. Improvements in walking distance during nusinersen treatment – a prospective 3-year SMArtCARE registry study / A. Pechmann [et al.]. – Journal of Neuromuscular Diseases. – 2023. – Vol. 10. – № 1. – P. 29–40. – DOI: 10.3233/JND-221600.
- 196.Peng, X. Bone mineral density and its influencing factors in Chinese children with spinal muscular atrophy types 2 and 3 / X. Peng [et al.]. – BMC Musculoskeletal Disorders. – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. 729. – DOI: 10.1186/s12891-021-04613-x.
- 197.Pera, M. C. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy / M. C. Pera [et al.]. – BMC Neurology. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 39. – DOI: 10.1186/s12883-017-0790-9.
- 198.Pera, M. C. Type I spinal muscular atrophy and disease modifying treatments: a nationwide study in children born since 2016 / M. C. Pera [et al.]. – eClinicalMedicine. – 2024. – Vol. 78. – P. 102967. – DOI: 10.1016/j.eclim.2024.102967.

- 199.Polido, G. J. Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: A systematic review / G. J. Polido [et al.]. – *Dementia & Neuropsychologia*. – 2019. – Vol. 13. – № 4. – P. 436–443. – DOI: 10.1590/1980-57642018dn13-040011.
- 200.Prior, T. W. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2 / T. W. Prior [et al.]. – *American Journal of Medical Genetics Part A*. – 2004. – Vol. 130A. – № 3. – P. 307–310. – DOI: 10.1002/ajmg.a.30251.
- 201.Qiao, Y. Safety and Efficacy of Nusinersen and Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Y. Qiao [et al.]. – *Brain Sciences*. – 2023. – Vol. 13. – № 10. – P. 1419. – DOI: 10.3390/brainsci13101419.
- 202.Reilly, A. Curing SMA: Are we there yet? / A. Reilly, L. Chehade, R. Kothary. – *Gene Therapy*. – 2023. – Vol. 30. – № 1–2. – P. 8–17. – DOI: 10.1038/s41434-022-00349-y.
- 203.Reimers, J. The Stability of the Hip in Children: A Radiological Study of the Results of Muscle Surgery in Cerebral Palsy. – *Acta Orthopaedica Scandinavica*. – 1980. – Vol. 51, Suppl. 184. – P. 1–100. – DOI: 10.3109/ort.1980.51.suppl-184.01.
- 204.Ricci, M. Clinical Phenotype of Pediatric and Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy With Four SMN2 Copies: Are They Really All Stable? / M. Ricci [et al.]. – *Annals of Neurology*. – 2023. – Vol. 94. – № 6. – P. 1126–1135. – DOI: 10.1002/ana.26788.
- 205.Robinson, D. Scoliosis and lung function in spinal muscular atrophy / D. Robinson [et al.]. – *European Spine Journal*. – 1995. – Vol. 4. – № 5. – P. 268–273. – DOI: 10.1007/BF00301032.
- 206.Romano, C. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment / C. Romano [et al.]. – *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2017. – Vol. 65. – № 2. – P. 242–264. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646.
- 207.Ross, L. F. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future / L. F. Ross, J. M. Kwon. – *NeoReviews*. – 2019. – Vol. 20. – № 8. – P. e437–e451. – DOI: 10.1542/neo.20-8-e437.
- 208.Rudnik-Schöneborn, S. Analysis of Creatine Kinase Activity in 504 Patients with Proximal Spinal Muscular Atrophy Types I–III from the Point of View of Progression and Severity / S. Rudnik-Schöneborn [et al.]. – *European Neurology*. – 1998. – Vol. 39. – № 3. – P. 154–162. – DOI: 10.1159/000007926.
- 209.Ruggiu, M. A Role for SMN Exon 7 Splicing in the Selective Vulnerability of Motor Neurons in Spinal Muscular Atrophy / M. Ruggiu [et al.]. – *Molecular and Cellular Biology*. – 2012. – Vol. 32. – № 1. – P. 126–138. – DOI: 10.1128/MCB.06077-11.

- 210.Russman, B. S. Spinal Muscular Atrophy: New Thoughts on the Pathogenesis and Classification Schema / B. S. Russman [et al.]. – Journal of Child Neurology. – 1992. – Vol. 7. – № 4. – P. 347–353. – DOI: 10.1177/088307389200700403.
- 211.Russman, B. S. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity / B. S. Russman. – Journal of Child Neurology. – 2007. – Vol. 22. – № 8. – P. 946–951. – DOI: 10.1177/0883073807305673.
- 212.Ruythooren, F. Spinal Muscular Atrophy Scoliosis in the Era of Background Therapies—A Review of the Literature / F. Ruythooren, P. Moens. – Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13. – № 12. – P. 3467. – DOI: 10.3390/jcm13123467.
- 213.Serra-Juhe, C. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors / C. Serra-Juhe, E. F. Tizzano. – European Journal of Human Genetics. – 2019. – Vol. 27. – № 12. – P. 1774–1782. – DOI: 10.1038/s41431-019-0415-4.
- 214.Servais, L. Real-World Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Treated with Onasemnogene Abeparvovec Monotherapy: Findings from the RESTORE Registry / L. Servais [et al.]. – Journal of Neuromuscular Diseases. – 2024. – Vol. 11. – № 2. – P. 425–442. – DOI: 10.3233/JND-230122.
- 215.Servais, L. SUNFISH Parts 1 and 2: 5-year efficacy and safety data of Risdiplam in Types 2 and 3 spinal muscular atrophy (SMA) / L. Servais [et al.]. – In: MDA Clinical & Scientific Conference, 2025. – Poster P94.
- 216.Shababi, M. Cardiac defects contribute to the pathology of spinal muscular atrophy models / M. Shababi [et al.]. – Human Molecular Genetics. – 2010. – Vol. 19. – № 20. – P. 4059–4071. – DOI: 10.1093/hmg/ddq320.
- 217.Shell, R. D. Onasemnogene abeparvovec preserves bulbar function in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy: a post-hoc analysis of the SPR1NT trial / R. D. Shell [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2023. – Vol. 33. – № 8. – P. 670–676. – DOI: 10.1016/j.nmd.2023.06.005.
- 218.SMA Europe. Novartis stops development of branaplam for SMA [Электронный ресурс]. – 2021. – URL: <https://www.sma-europe.eu/news/novartis-stops-development-of-branaplam-for-sma>
- 219.Souza, C. P. V. Pico de fluxo de tosse em crianças e jovens com atrofia muscular espinhal tipo II e tipo III / C. P. V. de Souza [et al.]. – Fisioterapia e Pesquisa. – 2018. – Vol. 25. – № 4. – P. 432–437. – DOI: 10.1590/1809-2950/18002025042018.

- 220.Sproule, D. M. Increased fat mass and high incidence of overweight despite low body mass index in patients with spinal muscular atrophy / D. M. Sproule [et al.]. – Neuromuscular Disorders. – 2009. – Vol. 19. – № 6. – P. 391–396. – DOI: 10.1016/j.nmd.2009.03.009.
- 221.Steffens, P. Cognitive function in SMA patients with 2 or 3 SMN2 copies treated with SMN-modifying or gene addition therapy during the first year of life / P. Steffens [et al.]. – European Journal of Paediatric Neurology. – 2024. – Vol. 51. – P. 17–23. – DOI: 10.1016/j.ejpn.2024.05.002.
- 222.Stettner, G. M. Treatment of spinal muscular atrophy with Onasemnogene Abeparvovec in Switzerland: a prospective observational case series study / G. M. Stettner [et al.]. – BMC Neurology. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 88. – DOI: 10.1186/s12883-023-03133-6.
- 223.Strauss, K. A. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial / K. A. Strauss [et al.]. – Nature Medicine. – 2022. – Vol. 28. – № 7. – P. 1381–1389. – DOI: 10.1038/s41591-022-01866-4.
- 224.Sugarman, E. A. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72 400 specimens / E. A. Sugarman [et al.]. – European Journal of Human Genetics. – 2012. – Vol. 20. – № 1. – P. 27–32. – DOI: 10.1038/ejhg.2011.134.
- 225.Mercuri, E. SUNFISH Part 2: Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy – Supplementary Appendix / E. Mercuri [et al.]. – Lancet Neurology. – 2022. – Vol. 21. – P. 42–52.
- 226.Swoboda, K. J. Natural history of denervation in SMA: Relation to age, SMN2 copy number, and function / K. J. Swoboda [et al.]. – Annals of Neurology. – 2005. – Vol. 57. – № 5. – P. 704–712. – DOI: 10.1002/ana.20473.
- 227.Trucco, F. Respiratory Trajectories in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy in the iSMAC Cohort Study / F. Trucco [et al.]. – Neurology. – 2021. – Vol. 96, № 4. – P. e587–e599. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000011051.
- 228.Trundell, D. Assessment of the Validity and Reliability of the 32-Item Motor Function Measure in Individuals with Type 2 or Non-Ambulant Type 3 Spinal Muscular Atrophy / D. Trundell [et al.]. – PLOS ONE. – 2020. – Vol. 15, № 9. – P. e0238786. – DOI: 10.1371/journal.pone.0238786.
- 229.Trundell, D. Validity and Reliability of the 32-Item Motor Function Measure in 2- to 5-Year-Olds with Neuromuscular Disorders and 2- to 25-Year-Olds with Spinal Muscular Atrophy / D. Trundell [et al.]. – Neurology and Therapy. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 575–584. – DOI: 10.1007/s40120-020-00206-3.
- 230.Tsai, L.-K. Therapy Development for Spinal Muscular Atrophy in SMN Independent Targets / L.-K. Tsai. – Neural Plasticity. – 2012. – 2012:456478. – 13 p. – DOI: 10.1155/2012/456478.

231. Vai, S. Bone and Spinal Muscular Atrophy / S. Vai [et al.]. – Bone. – 2015. – Vol. 79. – P. 116–120. – DOI: 10.1016/j.bone.2015.05.040.
232. Vanoli, F. Clinical and Molecular Features and Therapeutic Perspectives of Spinal Muscular Atrophy with Respiratory Distress Type 1 / F. Vanoli [et al.]. – Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2015. – Vol. 19, № 9. – P. 2058–2066. – DOI: 10.1111/jcmm.12606.
233. Veldhoen, E. S. Natural History of Respiratory Muscle Strength in Spinal Muscular Atrophy: A Prospective National Cohort Study / E. S. Veldhoen [et al.]. – Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 70. – DOI: 10.1186/s13023-022-02227-7.
234. Veldhoen, E. S. Lung Function Decline Preceding Chronic Respiratory Failure in Spinal Muscular Atrophy: A National Prospective Cohort Study / E. S. Veldhoen [et al.]. – Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 40. – DOI: 10.1186/s13023-023-02634-4.
235. Vidovic, M. Cognitive Performance of Adult Patients with SMA Before and After Treatment Initiation with Nusinersen / M. Vidovic [et al.]. – BMC Neurology. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 216. – DOI: 10.1186/s12883-023-03261-z.
236. Vill, K. Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Germany: Clinical Results After 2 Years / K. Vill [et al.]. – Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 153. – DOI: 10.1186/s13023-021-01783-8.
237. Viscidi, E. Comparative All-Cause Mortality Among a Large Population of Patients with Spinal Muscular Atrophy Versus Matched Controls / E. Viscidi [et al.]. – Neurology and Therapy. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 449–457. – DOI: 10.1007/s40120-021-00307-7.
238. Votsi, C. Spinal Muscular Atrophy Type I Associated with a Novel SMN1 Splicing Variant that Disrupts the Expression of the Functional Transcript / C. Votsi [et al.]. – Frontiers in Neurology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1241195. – DOI: 10.3389/fneur.2023.1241195.
239. Wang, C. H. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy / C. H. Wang [et al.]. – Journal of Child Neurology. – 2007. – Vol. 22, № 8. – P. 1027–1049. – DOI: 10.1177/0883073807305788.
240. Weiß, C. 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 / C. Weiß [et al.]. – The Lancet Child & Adolescent Health. – 2022. – Vol. 6, № 1. – P. 17–27. – DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00332-1.
241. Weng, W.-C. CMAP Changes upon Symptom Onset and During Treatment in Spinal Muscular Atrophy Patients: Lessons Learned from Newborn Screening / W.-C. Weng [et al.]. – Genetics in Medicine. – 2021. – Vol. 23, № 2. – P. 415–420. – DOI: 10.1038/s41436-020-00987-w.

- 242.WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: Windows of Achievement for Six Gross Motor Development Milestones / WHO Multicentre Growth Reference Study Group, M. de Onis. – Acta Paediatrica. – 2006. – Vol. 95, Suppl. S450. – P. 86–95. – DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x.
- 243.Wijngaarde, C. A. Natural History of Lung Function in Spinal Muscular Atrophy / C. A. Wijngaarde [et al.]. – Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 88. – DOI: 10.1186/s13023-020-01367-y.
- 244.Wik-Klokk, M. Type 1 Spinal Muscular Atrophy Treated with Nusinersen in Norway, a Five-Year Follow-Up / M. Wik-Klokk [et al.]. – European Journal of Paediatric Neurology. – 2024. – Vol. 53. – P. 109–116. – DOI: 10.1016/j.ejpn.2024.09.009.
- 245.Wirth, B. Quantitative Analysis of Survival Motor Neuron Copies: Identification of Subtle SMN1 Mutations in Patients with Spinal Muscular Atrophy, Genotype-Phenotype Correlation, and Implications for Genetic Counseling / B. Wirth [et al.]. – The American Journal of Human Genetics. – 1999. – Vol. 64, № 5. – P. 1340–1356. – DOI: 10.1086/302381.
- 246.Wirth, B. An Update of the Mutation Spectrum of the Survival Motor Neuron Gene (SMN1) in Autosomal Recessive Spinal Muscular Atrophy (SMA) / B. Wirth. – Human Mutation. – 2000. – Vol. 15, № 3. – P. 228–237. – DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(200003)15:3<228::AID-HUMU3>3.0.CO;2-9.
- 247.Wishart, T. M. SMN Deficiency Disrupts Brain Development in a Mouse Model of Severe Spinal Muscular Atrophy / T. M. Wishart [et al.]. – Human Molecular Genetics. – 2010. – Vol. 19, № 21. – P. 4216–4228. – DOI: 10.1093/hmg/ddq340.
- 248.Wong, K. N. A Five-Year Review of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in the State of Utah: Lessons Learned / K. N. Wong [et al.]. – International Journal of Neonatal Screening. – 2024. – Vol. 10, № 3. – P. 54. – DOI: 10.3390/ijns10030054.
- 249.Zappa, G. Intellectual Abilities, Language Comprehension, Speech, and Motor Function in Children with Spinal Muscular Atrophy Type 1 / G. Zappa [et al.]. – Journal of Neurodevelopmental Disorders. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 9. – DOI: 10.1186/s11689-021-09355-4.
- 250.Zerres, K. Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy: Clinical Analysis of 445 Patients and Suggestions for a Modification of Existing Classifications / K. Zerres [et al.]. – Archives of Neurology. – 1995. – Vol. 52, № 5. – P. 518–523. – DOI: 10.1001/archneur.1995.00540290108025.
- 251.Zerres, K. A Collaborative Study on the Natural History of Childhood and Juvenile Onset Proximal Spinal Muscular Atrophy (Type II and III SMA): 569 Patients / K. Zerres [et al.]. –

- Journal of the Neurological Sciences. – 1997. – Vol. 146, № 1. – P. 67–72. – DOI: 10.1016/S0022-510X(96)00283-3.
- 252.Zhang, Y. The Analysis of the Association Between the Copy Numbers of Survival Motor Neuron Gene 2 and Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein Genes and the Clinical Phenotypes in 40 Patients with Spinal Muscular Atrophy: Observational Study / Y. Zhang [et al.]. – Medicine. – 2020. – Vol. 99, № 3. – P. e18809. – DOI: 10.1097/MD.00000000000018809.
- 253.Zhang, Z. SMN Deficiency Causes Tissue-Specific Perturbations in the Repertoire of snRNAs and Widespread Defects in Splicing / Z. Zhang [et al.]. – Cell. – 2008. – Vol. 133, № 4. – P. 585–600. – DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.031.
- 254.Zheleznyakova, G. Y. Genetic and Expression Studies of SMN2 Gene in Russian Patients with Spinal Muscular Atrophy Type II and III / G. Y. Zheleznyakova [et al.]. – BMC Medical Genetics. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 96. – DOI: 10.1186/1471-2350-12-96.
- 255.Zheleznyakova, G. Y. Genome-Wide Analysis Shows Association of Epigenetic Changes in Regulators of Rab and Rho GTPases with Spinal Muscular Atrophy Severity / G. Y. Zheleznyakova [et al.]. – European Journal of Human Genetics. – 2013. – Vol. 21, № 9. – P. 988–993. – DOI: 10.1038/ejhg.2012.293.
- 256.Zilio, E. Mitochondrial Dysfunction in Spinal Muscular Atrophy / E. Zilio, V. Piano, B. Wirth. – International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 18. – P. 10878. – DOI: 10.3390/ijms231810878.
- 257.TREAT-NMD. The Core Dataset for Spinal Muscular Atrophy (SMA) / TREAT-NMD Neuromuscular Network. – Newcastle upon Tyne, 2020.