

Обзор литературы

УДК 615.036.8

EDN: <https://elibrary.ru/KTUSGG>

Эволюция терапии спинальной мышечной атрофии 5q

**Елена Владимировна Кудрявцева, Илона Александровна Захарова,
Ольга Викторовна Овсова, Кристина Сергеевна Невмержицкая**

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ ilona_zaharova@mail.ru

Аннотация. Спинальная мышечная атрофия (СМА) занимает особое место в структуре наследственных нейродегенеративных заболеваний. В последние десятилетия наблюдается постоянный рост числа пациентов, страдающих СМА, что вызывает повышенное внимание к этой проблеме. Вследствие этого также растет и необходимость в наиболее эффективных методах лечения пациентов с этой группой заболеваний. В статье представлен обзор литературы, посвященной эволюции терапии спинальной мышечной атрофии 5q.

Ключевые слова: СМА, спинраза, нусинерсен, рисдиплам, золгенсма

Для цитирования: Эволюция терапии спинальной мышечной атрофии 5q / Е. В. Кудрявцева, И. А. Захарова, О. В. Овсова, К. С. Невмержицкая // Вестник УГМУ. 2023. № 3. С. 44–60. EDN: <https://elibrary.ru/KTUSGG>.

Literature review

Evolution of Therapy for 5q Spinal Muscular Atrophy

**Elena V. Kudryavtseva, Ilona A. Zaharova,
Olga V. Ovsova, Kristina S. Nevmerzhitskaya**

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ ilona_zaharova@mail.ru

© Кудрявцева Е. В., Захарова И. А., Овсова О. В., Невмержицкая К. С., 2023

© Kudryavtseva E. V., Zaharova I. A., Ovsova O. V., Nevmerzhitskaya K. S., 2023

Abstract. Spinal Muscular Atrophy (SMA) occupies a special place in the structure of hereditary neurodegenerative diseases. In recent decades, there has been a constant increase in the number of patients suffering from SMA, which causes increased attention to this problem. As a result, the need for the most effective methods of treating patients with this group of diseases is also growing. This article presents a review of the literature on the evolution of therapy for 5q Spinal Muscular Atrophy.

Keywords: SMA, spinrase, nusinersen, risdiplam, zolgensma

For citation: Kudryavtseva EV, Zaharova IA, Ovsova OV, Nevmerzhitskaya KS. Evolution of therapy for 5q spinal muscular atrophy. *Bulletin of USMU*. 2023;(3):44–60. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/KTUSGG>.

Введение. Спинальные мышечные атрофии (СМА) представляют собой группу генетически гетерогенных заболеваний, которые характеризуются прогрессирующей дегенерацией и гибелью двигательных нейронов передних рогов спинного мозга и в некоторых случаях ядер ствола головного мозга [1].

В 1891 г. Г. Верднийг (*англ.* G. Werdnig) впервые описал СМА, его работа была опубликована в журнале «Архив психиатрии и неврологии» [2]. На следующий год И. Гоффман (*англ.* J. Hoffmann) подтвердил нозологическую самостоятельность СМА. Ученые доказали, что дегенерация клеток передних рогов спинного мозга является причиной болезни [3]. В 1956 г. Э. Кугельберг и Л. Веландер (*англ.* E. Kugelberg и L. Welander) описали новую нозологическую форму СМА с более поздним началом и более благоприятным прогнозом по сравнению с формой СМА, описанной ранее [4]. В 1978 г. Дж. Пирн и др. (*англ.* J. Pearn et al.) сообщили о синдроме атрофии мышц позвоночника с грубой гипертрофией икроножных мышц и медленным прогрессированием клинических симптомов [5].

В настоящее время СМА с дебютом в раннем возрасте является одной из основных причин смерти у детей с наследственными болезнями. За последние десятилетия наблюдается постоянное увеличение числа пациентов с этим заболеванием [6]. В России каждый год рождается около 200 детей со СМА (по данным благотворительного фонда «Семьи СМА»).

Спинальная мышечная атрофия 5q является наиболее распространенной молекулярно-генетической формой заболевания и составляет 85–95 % всех выявленных случаев [7]. Детские СМА — аллельные варианты мутации группы тесно сцепленных генов. Местоположение этих генов, известное как локус, находится в нестабильной области генома размером около 850 Кб, которая получила название Spinal Muscular Atrophy (SMA). В этой области присутствуют различные повторяющиеся низкокопийные элементы, множественные копии отдельных генов и экспрессирующиеся псевдогены, содержащие в себе интроны. Ген *SMN* (выживания моторного нейрона — *англ.* Survival Motor Neurons) состоит из 9 экзонов (1, 2a, 2b, 3–8).

Также в области инвертированного повтора локализованы другие гены, включая *NAIP* (белка-ингибитора нейронального апоптоза — *англ.* Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein), *SERF1A* (ген, отвечающий за сплайсинг — *англ.* Small EDRK-Rich Factor 1A)* и *GTF2H2* (субъединицы 2 общего фактора транскрипции ПН — *англ.* General Transcription Factor ПН Subunit 2). Интересно отметить, что только люди и карликовые шимпанзе обладают двумя копиями генов *SMN*, которые образовались в результате появления копий первоначального гена [8]. Ген *SMN* имеет два экземпляра: *SMN1* (*SMNt*), который находится ближе к теломере, и *SMN2* (*SMNc*), который находится рядом с центромерой. Эти две копии различаются некоторыми нуклеотидами в кодирующей последовательности. Ген *SMN2* представляет собой высоко гомологичную копию гена *SMN1*, которая содержит замену С > Т в экзогенном энхансере седьмого экзона [8]. Ген *SMN2* является источником синтеза измененной и нестабильной изоформы белка SMN, который быстро разрушается и не может компенсировать последствия делеций в гене *SMN1*. При трансляции матричной рибонуклеиновой кислоты (м-РНК) *SMN2* только 10 % продукта является полноценным белком SMN [8]. Тяжесть СМА в основном зависит от количества копий гена *SMN2*, если ген *SMN1* полностью отсутствует или нефункционален [8; 9]. Установлено, что чем выше количество копий гена *SMN2*, тем менее тяжелым является течение заболевания [2]. Дети с тяжелой формой СМА I типа имеют от 1 до 2 копий гена *SMN2*, дети со СМА II типа обычно имеют 2–3 копии гена *SMN2*, а большинство пациентов со СМА III типа имеет от 3–4 до 5–6 копий гена *SMN2* [1]. 95 % пациентов со СМА имеют делецию экзонов 7 и (или) 8 гена *SMN1* (теломерная копия) в гомозиготном состоянии. 5 % пациентов со СМА являются компаунд-гетерозиготами: делеция *SMN1* на одной хромосоме; другой вид мутации на гомологичной хромосоме (точковая мутация в гене *SMN1*, сплайс-говые мутации, миссенс-мутации).

Проксимальные СМА встречаются чаще, чем многие другие наследственные заболевания. Их частота составляет 5,5 : 100 000 населения. Частота среди новорожденных составляет 1 : 6000–1 : 10 000 [10; 11]. Частота носительства заболевания составляет примерно 1 : 40–1 : 50 в популяции в целом. По данным Медико-генетического научного центра (МГНЦ) имени академика Н. П. Бочкова, частота носительства мутации в гене *SMN1* в России — 1 : 36 человек [12; 13].

В настоящее время спинальная мышечная атрофия подразделяется на четыре типа в зависимости от возраста начала заболевания и способностей ребенка к достижению определенных стадий моторного развития [13]. СМА I типа (младенческая форма, или болезнь Верднига — Гоффмана), которая составляет 60 % от всех СМА, возникает в возрасте до 6 месяцев и характе-

* Также известен как H4F5.

ризуется наиболее тяжелой мышечной слабостью. Формирование двигательных навыков нарушено (вплоть до полного их отсутствия) при нормальном уровне психоречевого развития. Большинство больных детей со СМА I типа без медицинского сопровождения и особого ухода погибает в возрасте до 2 лет. СМА II типа (болезнь Дубовица) имеет более позднее начало в возрасте 6–18 месяцев и менее тяжелое течение. Такие дети сохраняют способность сидеть и удерживать голову самостоятельно. СМА III типа (болезнь Кугельберга — Веландера) может дебютировать с 18 месяцев до юношеского возраста. Пациенты со СМА III типа сохраняют способность передвигаться самостоятельно, но могут часто падать или испытывать трудности при подъеме и спуске по лестнице, беге, наклоне, подъеме из положения сидя. СМА IV типа дебютирует только во взрослом возрасте. Выделяют также спинальную мышечную атрофию 0 типа, которая появляется уже во время внутриутробного развития [13].

Таким образом, без своевременной начатой терапии болезнь имеет тяжелое течение, значительно нарушается формирование двигательных навыков, возможен ранний летальный исход.

К 2023 г. появилось несколько эффективных методов лечения СМА. Однако не всегда они оказываются доступными для выявленных больных. Кроме того, данные об эффективности различных препаратов в разных ситуациях и частоте побочных эффектов бывают противоречивы.

Цель литературного обзора — проанализировать современные подходы к терапии спинальной мышечной атрофии.

Материалы и методы. Основной поиск осуществлялся в базах данных PubMed и eLibrary. Временные критерии поиска — 2013–2022 гг. Соответствующие дополнительные источники включены после ручного поиска в библиографических списках отобранных статей.

Для поиска научных источников нами использовались следующие ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, *SMN1*, *SMN2*, онасемноген абепарвовек, нусинерсен, рисдиплам.

Результаты исследования. Долгое время в терапии СМА использовалось только симптоматическое лечение. Меры, которые чаще всего необходимы, включают в себя обеспечение потребления достаточного количества питательных веществ, респираторную поддержку, проведение лечебной физкультуры [8; 13].

Из медикаментозных препаратов в качестве симптоматической терапии в лечении СМА применяются: кальция глюконат, колекальциферол, бисфосфонаты (при выявлении признаков остеопении или частых переломах). При выявлении бронхоспазма для его ликвидации применяются бронходилатирующие средства для небулайзерной терапии [13; 14].

В течение многих лет проводился поиск патогенетических методов лечения СМА. Например, в 2003 г. появились публикации, свидетельствующие о выяв-

ленных изменениях в созревании РНК измененного белка SMN1 в результате воздействия вальпроевой кислоты [15; 16]. Вальпроевая кислота специфически ингибирует деацетилазы гистонов, которые играют роль универсальных регуляторов компактизации хроматина и экспрессии генов [15; 16].

Многими исследователями изучалась эффективность вальпроевой кислоты в лечении СМА. В экспериментах на клеточных культурах, полученных от больных СМА [16], при использовании животных моделей заболевания [17] и у отдельных пациентов [18; 19] обнаружено положительное воздействие вальпроевой кислоты. В исследовании, проведенном В. В. Соколиком и др. (2014), вальпроевая кислота применялась у детей со СМА — не обнаружено никакой взаимосвязи между исходным уровнем SMN и количеством копий гена *SMN2*. Тем не менее повышение уровня SMN зафиксировано у всех обследованных детей, хотя и в различной степени [20]. Однако в других исследованиях, проводимых при участии пациентов со СМА III типа, не зарегистрировано клинически значимого эффекта этого препарата [21; 22]. Далее в экспериментах на мышинной модели СМА I типа обнаружено отрицательное влияние вальпроевой кислоты на спинальные мотонейроны [20; 23].

Одним из последних опубликован результат обзора публикаций, посвященных исследованию эффективности и безопасности вальпроевой кислоты при терапии пациентов со спинальной мышечной атрофией, в американском журнале *Neurology*. По результатам описанных клинических испытаний проведен содержательный и статистический анализ, который показал, что прием вальпроевой кислоты не приводит к значительным улучшениям общей двигательной функции и не повышает существенно уровень белка SMN. Кроме того, вальпроевая кислота не оказывает воздействия на нарушения в 7-м экзоне. Обобщение результатов исследований показало, что никакие двигательные функции не улучшились, а данные тестов по дыхательным функциям неоднозначны. При этом, согласно анализу, вальпроевая кислота не приводит к значительным улучшениям двигательных функций у больных СМА, эти результаты не следует считать окончательными, а для их подтверждения необходимо провести дополнительные двойные слепые рандомизированные исследования [24]. В настоящее время в клинических рекомендациях вальпроевая кислота в качестве лечения СМА не указана [8].

Позднее для лечения СМА исследован препарат олесоксим. В доклинических исследованиях это соединение проявляло нейротропные свойства, способствуя функции и выживанию двигательных нейронов. Исследование 2011–2013 гг. показало, что соединение может предотвращать ухудшение мышечной функции при СМА [25]. Однако в дальнейшем разработка олесоксима была прекращена по причине его неэффективности в ходе долгосрочного приема в исследовании второй фазы.

Достижения в области новых методов лечения СМА потребовали создания животной модели симптоматической СМА, которая воспроизводила бы за-

болевание человека. Новая мышинная модель $\Delta 7$ с тяжелой СМА демонстрирует фенотип заболевания, наблюдаемый у пациентов со СМА у подростков и взрослых. Доклинические исследования, в ходе которых использовалась эта модель, показали, что лечение модификатором сплайсинга *SMN2* увеличивает количество белка SMN и выживаемость во взрослом возрасте при патологии, связанной со СМА [26].

Также на мышинной модели СМА проведено исследование [27] фоллистатина, который является естественным антагонистом миостатина. Избыточная экспрессия фоллистатина в мышцах мыши приводит к значительному увеличению массы скелетных мышц. Для того чтобы определить, влияет ли увеличение мышечной массы на СМА, вводили рекомбинантный фоллистатин на мышинной модели СМА. Обработанные животные показали увеличение массы в нескольких группах мышц, увеличение количества и площади поперечного сечения клеток вентрального рога, улучшение общей двигательной функции и увеличение средней продолжительности жизни на 30 %, предотвращая некоторые ранние случаи смерти. Уровни белка SMN в спинном мозге и мышцах не изменились у мышей со СМА, получавших фоллистатин, что позволяет предположить, что фоллистатин оказывает свое действие независимо от SMN образом. В дальнейшем фоллистатин не применялся для лечения СМА ввиду его неэффективности.

В настоящее время, согласно российским и международным клиническим рекомендациям, медикаментозная терапия СМА подразделяется на два направления: патогенетическая терапия, направленная на коррекцию дефицита белка SMN, и симптоматическая терапия.

До конца 2016 г. лечение спинальной мышечной атрофии было ограничено поддерживающими мерами [28; 29]. Однако в настоящее время существуют три метода лечения, цель которых — устранение дефицита белка SMN, ответственного за развитие СМА. Эти методы, называемые регуляторами (или корректорами) SMN, являются значимым прорывом в лечении этого нейродегенеративного заболевания [29].

Первым лекарственным препаратом для лечения СМА стал раствор «Спинраза» (международное непатентованное наименование (МНН) — нусинерсен) [29; 30]. Нусинерсен был одобрен в США в 2016 г. и Европейском союзе (ЕС) в 2017 г. для лечения пациентов со СМА всех возрастов по результатам двух клинических испытаний [29]. Нусинерсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, который идеально соответствует регуляторной области РНК *SMN2*. Путем взаимодействия с конкретной последовательностью в 7-м экзоне РНК *SMN2* олигонуклеотид корректирует ошибку в сплайсинге и стимулирует синтез полноценного белка SMN [29–31].

Проведенные исследования подтверждают безопасность и эффективность нусинерсена у взрослых и детей со СМА 5q. Лечение этим препаратом обеспечивает статистически значимое улучшение двигательной функции [32–37].

Ранее эффективность нусинерсена была продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании на пациентах младенческого возраста со СМА с клиническими проявлениями [38].

В 2020 г. в научном издании *The Lancet Neurology* вышла публикация с результатами исследования реальной практики применения нусинерсена у подростков и взрослых, страдающих СМА [37]. Исследование проводилось в 10 клинических центрах Германии. Полученные данные свидетельствуют о значительном улучшении двигательных функций у взрослых пациентов со СМА после начала терапии (оценка проводилась через 6, 10 и 14 месяцев от начала лечения) [37]. Наибольшее улучшение моторной функции наблюдалось у пациентов с более легкой формой заболевания на момент начала терапии [37].

В многоцентровом клиническом исследовании, проведенном в Италии, оценивались безопасность и эффективность нусинерсена у 116 взрослых пациентов с проксимальной СМА II и III типов [38]. Продemonстрированы клинически значимые изменения в показателях двигательных функций. Это исследование является крайне важным, т. к. его результаты подтверждают безопасность и эффективность нусинерсена у взрослых пациентов со СМА. Причем с течением времени отмечалось постепенное увеличение эффекта от терапии [39].

В 2022 г. опубликованы результаты применения нусинерсена в Московской области у детей со СМА I–III типов. 22 пациента с таким диагнозом получали лечение препаратом «Спинраза» с 2020 г. У пациентов со СМА I типа замечено повышение оценки по шкале оценки моторных функций через год применения препарата. У детей со СМА II–III типа также отмечалась значительная положительная динамика двигательных навыков после введения нагрузочных доз в течение 2–3 лет проведения терапии [40].

Согласно официальной инструкции, препарат «Спинраза» предназначен для интратекального введения посредством люмбальной пункции. Нусинерсен необходимо применять пожизненно. Препарат официально зарегистрирован в России 16 августа 2019 г., а 23 ноября 2020 г. — включен в перечень жизненно необходимых препаратов [30].

В отношении безопасности препарата есть данные, что около 47 % пациентов, находящихся на лечении нусинерсеном, отмечает у себя какие-либо побочные реакции. Наиболее частые среди них: головные боли (35 %), боли в спине (22 %) и тошнота (11 %) [37].

Другой патогенетический препарат для лечения СМА — «Эврисди» (МНН — рисдиплам). Рисдиплам представляет собой перорально вводимую, распределенную по центру и периферии небольшую молекулу, которая модулирует сплайсинг пре-мРНК *SMN2* для повышения уровня белка SMN [29; 30; 41]. Препарат одобрен в США в 2020 г. [41], а затем в ЕС [42]. В России рисдиплам зарегистрирован 26 ноября 2020 г. [30]. По результатам

клинических исследований, проведенных в 2020 г., более 88 % детей со СМА I типа, которым был применен препарат в течение 2 лет, на момент наблюдения выживало и не нуждалось в постоянной респираторной поддержке, у них наблюдалось улучшение двигательных навыков [30; 43]. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, о которых сообщалось у 10 % пациентов, получавших риздиплам, были лихорадка, диарея и сыпь. Дополнительными нежелательными явлениями, о которых сообщалось у 5 % испытуемых, были язвы во рту, артралгия и инфекции мочевыводящих путей [41].

В настоящее время существует генотерапевтический препарат онасемноген абепарвовек («Золгенсма»), который может восстановить экспрессию белка SMN в моторных нейронах [44]. Препарат представляет собой функциональную копию гена *SMN1*, доставляемую в клетки с помощью аденоассоциированного вируса серотипа 9 (англ. Adeno Associated Virus 9, AAV9) [30]. Препарат вводится однократно через внутривенную инфузию [45]. Эффективность и безопасность препарата подтверждены на основе результатов четырех клинических исследований [9; 46–50].

Исследование START, проведенное в 2019 г. с участием 36 детей со СМА I типа (возрастом до 8 месяцев на момент включения в исследование) показало, что применение препарата онасемноген абепарвовек помогло детям достичь основных этапов моторного развития [9]. В ходе последующего наблюдения отмечено достижение новых двигательных навыков у пациентов [51].

Результаты клинических исследований STRIVE-US и STRIVE-EU показали, что более >90 % детей с клиническими проявлениями СМА I типа прожили более 14 месяцев без необходимости в постоянной респираторной поддержке. При этом дети последовательно достигали основных этапов моторного развития. Оба исследования подтвердили благоприятное соотношение «польза — риск» применения препарата с управляемым и предсказуемым профилем безопасности [46; 47].

В 2022 г. специалисты компании Novartis (США) и других институций опубликовали результаты третьей фазы клинических исследований препарата онасемноген абепарвовек у пациентов в возрасте до 6 недель, страдающих спинальной мышечной атрофией без клинических проявлений заболевания и имеющих 2 или 3 копии *SMN2*. Из 15 детей, получавших лечение до появления симптомов, 14 (93 %) к 2 годам начали самостоятельно ходить. Это исследование показало, что наибольший эффект достигается при назначении препарата до появления клинических симптомов, поэтому крайне важно своевременное выявление делеций 5q*SMN1* у новорожденных (в частности, в программе расширенного неонатального скрининга) [52].

В России препарат «Золгенсма» зарегистрирован 9 декабря 2021 г. Проведено исследование для оценки безопасности и эффективности онасемногена абепарвовек у детей со СМА. Из 10 пациентов со СМА, получивших инъекцию препарата, 7 (70 %) в течение полугода продемонстрировали поло-

жительную динамику моторного развития. Из нежелательных побочных реакций у всех пациентов зафиксировано не менее одного из следующих симптомов: гипертермия, рвота, вялость, жидкий стул. Также у всех больных отмечено повышение активности печеночных трансаминаз и моноцитоз [53].

В 2021 г. в России экспертами в области нейромышечных заболеваний и медицинской генетики разработаны и утверждены критерии отбора пациентов для проведения этиопатогенетической (генозаместительной) терапии и критерии, ограничивающие ее применение [54]. В клинические рекомендации онасемноген абепарвовек включен в 2023 г. [13].

Рассмотренные выше препараты для лечения СМА, несомненно, демонстрируют высокую эффективность. Однако, ввиду непродолжительного опыта применения некоторых из них, к осени 2023 г. остается открытым вопрос, как в дальнейшем будут расти и развиваться пациенты, которые прошли терапию такими препаратами.

В настоящее время проводится новое клиническое исследование RESPOND компанией «Биоген» — комбинаторная терапия «Золгенсма» и «Спинраза» у детей со СМА. Исследование началось в начале 2021 г., предполагаемая дата завершения — конец 2024 г. Основная цель этого исследования — оценить клинические результаты после лечения нусинерсеном у участников со СМА, ранее получавших онасемноген абепарвовек. Второстепенными целями этого исследования являются оценка безопасности и переносимости. Планируется включение до 60 детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, которые ранее получили инфузию препарата «Золгенсма» [55]. По мнению исследователей, при использовании комбинированной терапии у ряда детей имеется перспектива достижения лучших клинических результатов [55].

В настоящее время продолжаются клинические испытания новых препаратов для лечения СМА.

По состоянию на 2022 г. новый препарат — апитегромаб (SRK-015) — проходит клинические испытания. SRK-015 — это препарат, разработанный для улучшения мышечной силы и двигательной функции у пациентов со СМА. Он является высокоизбирательным ингибитором надклеточной активации миостатина. Клиническое исследование первой фазы проведено на здоровых взрослых субъектах для оценки безопасности и переносимости однократных и многократных внутривенных доз апитегромаба [56].

Недавно завершенное клиническое исследование второй фазы (ТОPAZ) оценивало использование апитегромаба для лечения СМА II и III типов с более поздним началом у детей и взрослых субъектов в возрасте от 2 лет до 21 года с сопутствующей терапией нусинерсеном и без нее [57; 58]. Лечение апитегромабом в комбинации с нусинерсеном наглядно показало преимущества апитегромаба за пределами эффектов нусинерсена [56]. Наиболее часто сообщаемыми побочными эффектами, возникающими при лечении,

были головная боль, пирексия, инфекция верхних дыхательных путей, кашель и назофарингит [59].

Исследование TOPAZ продемонстрировало потенциальную клиническую пользу апитегромаба путем улучшения или стабилизации двигательной функции у пациентов со СМА II и III типов и обеспечило положительное доказательство концепции ингибирования миостатина в качестве привлекательной мишени для лечения СМА.

SAPPHIRE — это плацебо-контролируемое исследование третьей фазы, в котором оценивают эффективность и безопасность апитегромаба у неходячих пациентов со СМА II или III типов в возрасте от 2 лет до 21 года, получающим лечение «Спинраз» (нусинерсен) или «Эврисди» (рисдиплам). Предполагаемая дата завершения исследования — декабрь 2024 г. [60].

Выводы. За последние годы совершен значительный прорыв в лечении больных спинальной мышечной атрофией. Активно развивается патогенетическая терапия, направленная на увеличение производства белка SMN путем либо модификации сплайсинга генов *SMN2* при терапии нусинерсеном и рисдипламом, либо генозаместительной *SMN1* (онасемноген абепарвовек). Эти препараты эффективны и безопасны при применении у пациентов раннего возраста. Несмотря на эти достижения, остается необходимость в терапии для пациентов старших возрастных групп с разными типами СМА. Наиболее обнадеживающие результаты можно получить при раннем начале терапии, что стало возможным благодаря проведению неонатального скрининга на СМА, который был введен на территории России с января 2023 г.

Список источников

1. Забненкова В. В., Дадали Е. Л., Поляков А. В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики // Нервно-мышечные болезни. 2013. № 3. С. 27–31. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2013-0-3-27-31>.
2. Мутационный анализ SMN гена у пациентов со спинальной мышечной атрофией и связь между мутацией и тяжестью клинических проявлений / А. А. Нагимтаева, Д. Ж. Жанатаева, Б. О. Камалиева, Г. Ж. Абильдинова // Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. 2017. Vol. 3, Iss. 45. P. 18–21. DOI: <https://doi.org/10.23950/1812-2892-JCMK-00484>.
3. Спинальные мышечные атрофии детского возраста / А. И. Побединская, Г. В. Буянова, Н. В. Масленникова, Д. С. Смирнов // Педиатрический вестник Южного Урала. 2015. № 2. С. 78–82. EDN: <https://elibrary.ru/vdoyyx>.
4. Kugelberg E., Welander L. Heredofamilial Juvenile Muscular Atrophy Simulating Muscular Dystrophy // Archives of Neurology & Psychiatry. 1956. Vol 75, No. 675. P. 500–509. DOI: <https://doi.org/10.1001/archneuropsych.1956.02330230050005>.

5. A Genetic Study of Subacute and Chronic Spinal Muscular Atrophy in Childhood: A Nosological Analysis of 124 Index Patients / J. Pearn, S. Bunday, C. O. Carter [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. 1978. Vol. 37, Iss. 3. P. 227–248. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(78\)90206-X](https://doi.org/10.1016/0022-510X(78)90206-X).
6. Шаймурзин М. Р. Спинальные мышечные атрофии у детей: эпидемиология, фенотипические особенности и современные возможности ранней клинко-инструментальной диагностики // *Международный неврологический журнал*. 2019. № 4 (106). С. 73–80. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.4.106.2019.174056>.
7. Ретроспективный анализ естественного течения спинальной мышечной атрофии 1-го типа у детей / Д. В. Влодавец, Н. В. Ганина, Е. С. Ильина [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021. Т. 66, № 4. С. 64–73. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-64-73>.
8. Селивёрстов Ю. А., Ключников С. А., Иллариошкин С. Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения // *Нервные болезни*. 2015. № 3. С. 9–17. EDN: <https://elibrary.ru/taczhc>.
9. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy / J. R. Mendell, S. Al-Zaidy, R. Shell [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 377, No. 18. P. 1713–1722. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>.
10. Darras B. T. Spinal Muscular Atrophies // *Pediatric Clinics of North America*. 2015. Vol. 62, Iss. 3. P. 743–766. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.010>.
11. Spinal Muscular Atrophy — Recent Therapeutic Advances for an Old Challenge / I. Faravelli, M. Nizzardo, G. P. Comi, S. Corti // *Nature Reviews Neurology*. 2015. Vol. 11, Iss. 6. P. 351–359. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.77>.
12. Spinal Muscular Atrophy Carrier Frequency in Russian Federation / V. V. Zabenkova, E. L. Dadali, M. G. Spiridonova [et al.] // *American Society of Human Genetics*. 2016. P. 2476W. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.16245.60642>.
13. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q: клинические рекомендации / Ассоц. мед. генетиков ; Рос. Ассоц. педиатр. центров ; Всерос. о-во неврологов ; Ассоц. проф. участников хоспис. помощи. 2023. 117 с. URL: <https://clck.ru/362vp8> (дата обращения: 10.08.2023).
14. Шаймурзин М. Р. Стратегия дифференцированной многоэтапной терапии проксимальных спинальных амиотрофий детского возраста // *Вестник Авиценны*. 2019. Т. 21, № 3. С. 408–414. DOI: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-408-414>.
15. Valproic Acid Increases SMN2 Protein Level: A Well-Known Drug as a Potential Therapy for Spinal Muscular Atrophy / L. Brichta, Y. Hofmann,

- E. Hahuen [et al.] // *Human Molecular Genetics*. 2003. Vol. 12, Iss. 19. P. 2481–2489. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg256>.
16. Valproic Acid Increases SMN Levels in Spinal Muscular Atrophy Patient Cells / C. J. Sumner, T. N. Huynh, J. A. Markowitz [et al.] // *Annals of Neurology*. 2003. Vol. 54, Iss. 5. P. 647–654. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.10743>.
 17. Multiple Therapeutic Effects of Valproic Acid in Spinal Muscular Atrophy Model Mice / L.-K. Tsai, M.-S. Tsai, C.-H. Ting, H. Li // *Journal of Molecular Medicine*. 2008. Vol. 86, Iss. 11. P. 1243–1254. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-008-0388-1>.
 18. Вахарловский В. Г., Команцев В. Н., Сезнева Т. Н. Применение вальпроевой кислоты при лечении больных проксимальной спинальной мышечной атрофией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008. № 3. С. 26–37.
 19. SMA CARNI-VAL Trial Part I: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of L-Carnitine and Valproic Acid in Spinal Muscular Atrophy / K. J. Swoboda, C. B. Scott, T. O. Crawford [et al.] // *PLOS ONE*. 2010. Vol. 5, Iss. 8. P. 12140. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012140>.
 20. Соколик В. В., Коляда А. К., Шатило А. В. Влияние вальпроевой кислоты на уровень SMN белка в мононуклеарах периферической крови больных со спинальной мышечной атрофией и различным числом копий гена SMN2 // *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2014. Т. 114, № 6. С. 53–56. EDN: <https://elibrary.ru/stwnnj>.
 21. Evaluation of Muscle Strength and Motor Abilities in Children with Type II and III Spinal Muscle Atrophy Treated with Valproic Acid / I. A. Darbar, P. G. Plaggert, M. B. D. Resende [et al.] // *BMC Neurology*. 2011. Vol. 11, Iss. 36. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-36>.
 22. SMA CARNI-VAL TRIAL PART II: A Prospective, Single-Armed Trial of L-Carnitine and Valproic Acid in Ambulatory Children with Spinal Muscular Atrophy / J. T. Kissel, C. B. Scott, S. P. Reyna [et al.] // *PLOS ONE*. 2011. Vol. 6, Iss. 7. P. 21296. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021296>.
 23. Valproic Acid Blocks Excitability in SMA Type I Mouse Motor Neurons / K. Rak, B. D. Lechner, C. Schneider [et al.] // *Neurobiology of Disease*. 2009. Vol. 36, Iss. 3. P. 477–487. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.08.014>.
 24. Efficacy and Safety of Valproic Acid for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Elshafay, T. H. Hieu, M. F. Doheim [et al.] // *CNS Drugs*. 2019. Vol. 33, Iss. 3. P. 239–250. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00606-6>.
 25. Safety and Efficacy of Olesoxime in Patients with Type 2 or Non-ambulatory Type 3 Spinal Muscular Atrophy: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial / E. Bertini, E. Dessaud, E. Mercuri [et al.] // *The Lancet Neurology*. Vol. 16, Iss. 7. P. 513–522. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30085-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30085-6).

26. Pharmacologically Induced Mouse Model of Adult Spinal Muscular Atrophy to Evaluate Effectiveness of Therapeutics After Disease Onset / Z. Feng, K. K. Y. Ling, X. Zhao [et al.] // *Human Molecular Genetics*. 2016. Vol. 25, Iss. 5. P. 964–975. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv629>.
27. Delivery of Recombinant Follistatin Lessens Disease Severity in a Mouse Model of Spinal Muscular Atrophy / F. F. Rose Jr, V. B. Mattis, H. Rindt, C. L. Lorson // *Human Molecular Genetics*. 2009. Vol. 18, Iss. 6. P. 997–1005. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn426>.
28. Chen T.-H. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, Iss. 9. P. 3297. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21093297>.
29. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy / J. W. Day, K. Howell, A. Place [et al.] // *BMC Pediatrics*. 2022. Vol. 22, Art. No. 632. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03671-x>.
30. Применение этиотропного и патогенетического препаратов для лечения спинальной мышечной атрофии I типа / Е. В. Коледаева, А. А. Береснева, Ю. Н. Онучина, Д. О. Морозова // *Вятский медицинский вестник*. 2022. № 3 (75). С. 96–99. EDN: <https://elibrary.ru/dxxxot>.
31. Singh R. N., Singh N. N. Mechanism of Splicing Regulation of Spinal Muscular Atrophy Genes // *RNA Metabolism in Neurodegenerative Diseases* / Ed. by R. Sattler, C. J. Donnelly. Cham : Springer, 2018. P. 31–61. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-89689-2_2.
32. Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. / T. Duong, C. Wolford, M. P. McDermott [et al.] // *Neurology: Clinical Practice*. 2021. Vol. 11, Iss. 3. P. e317–e327. DOI: <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001033>.
33. Motor Function in Type 2 and 3 SMA Patients Treated with Nusinersen: A Critical Review and Meta-analysis / G. Coratti, C. Cutrona, M. C. Pera [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021. Vol. 16, Art. No. 430. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02065-z>.
34. Safety, Tolerability, and Effect of Nusinersen Treatment in Ambulatory Adults with 5q-SMA / B. Elsheikh, S. Severyn, S. Zhao [et al.] // *Frontiers in Neurology*. 2021. Vol. 12. P. 650535. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.650535>.
35. Quality of Life Assessment in Adult Spinal Muscular Atrophy Patients Treated with Nusinersen / S. Bonanno, R. Zanin, L. Bello [et al.] // *Journal of Neurology*. 2022. Vol. 269, Iss. 6. P. 3264–3275. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10954-3>.
36. Treatment Satisfaction in 5q-Spinal Muscular Atrophy Under Nusinersen Therapy / A. Osmanovic, G. Ranxha, M. Kumpe [et al.] // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2021. Vol. 14, Art. No. 1756286421998902. DOI: <https://doi.org/10.1177/1756286421998902>.

37. Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: A Non-interventional, Multicentre, Observational Cohort Study / T. Hagenacker, C. D. Wurster, R. Günther [et al.] // *The Lancet Neurology*. 2020. Vol. 19, Iss. 4. P. 317–325. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30037-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30037-5).
38. Spinraza Prescribing Information. Cambridge : Biogen, 2016. 19 p. URL: <https://clck.ru/3633f5> (date of access: 08.09.2023).
39. Nusinersen Safety and Effects on Motor Function in Adult Spinal Muscular Atrophy Type 2 and 3 / L. Maggi, L. Bello, S. Bonanno [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2020. Vol. 91, Iss. 11. P. 1166–1174. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323822>.
40. Пантелеева М. В. Опыт применения препарата Нусинерсен у детей с проксимальной мышечной атрофией 5q в Московской области // *Русский журнал детской неврологии*. 2022. Т. 17, № 3. С. 37–42. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-3-37-42>.
41. Evrysdi Prescribing Information. South San Francisco : Genentech, 2020. 19 p. URL: <https://clck.ru/3634LD> (date of access: 17.09.2023).
42. Evrysdi Summary of Product Characteristics. Grenzach-Wyhlen : Roche Registration, 2022. 50 p. URL: <https://clck.ru/3634SK> (date of access: 15.09.2023).
43. Ross L. F., Kwon J. M. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future // *NeoReviews*. 2019. Vol. 20, Iss. 8. P. e437–e451. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.20-8-e437>.
44. Айрапетян Э. Н Спинальная мышечная атрофия // *Актуальные вопросы современной медицины*. Краснодар : ЭДВИ, 2021. С. 81–84. EDN: <https://elibrary.ru/vgmjet>.
45. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России / С. Б. Артемьева, Ю. О. Папина, О. А. Шидловская [и др.] // *Нервно-мышечные болезни*. 2022. Т. 12, № 1. С. 29–38. URL: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38>.
46. Onasemnogene Aboeparvovec Gene Therapy for Symptomatic Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy in Patients with Two Copies of SMN2 (STRIVE): An Open-Label, Single-Arm, Multicentre, Phase 3 Trial / J. W. Day, R. S. Finkel, C. A. Chiriboga [et al.] // *The Lancet Neurology*. 2021. Vol. 20, Iss. 4. P. 284–293. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00001-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00001-6).
47. Onasemnogene Aboeparvovec Gene Therapy for Symptomatic Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE-EU): An Open-Pabel, Single-Arm, Multicentre, Phase 3 Trial / E. Mercuri, F. Muntoni, G. Baranello [et al.] // *The Lancet Neurology*. 2021. Vol. 20, Iss. 10. P. 832–841. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00251-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00251-9).

48. Pre-symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Apeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients with Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT) // National Library of Medicine. URL: <https://clck.ru/3635KB> (date of access: 11.08.2023).
49. Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPR1NT Study Update in Children with 2 Copies of SMN2 (4190) / K. Strauss, F. Muntoni, M. Farrar [et al.] // *Neurology*. 2021. Vol. 96, Suppl. 15. URL: <https://clck.ru/36383Z> (date of access: 02.09.2023).
50. Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPR1NT Study Update in Children with 3 Copies of SMN2 (4163) / K. Strauss, F. Muntoni, M. Farrar [et al.] // *Neurology*. 2021. Vol. 96, Suppl. 15. URL: <https://clck.ru/3638JT> (date of access: 25.09.2023).
51. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy / J. R. Mendell, S. A. Al-Zaidy, K. J. Lehman [et al.] // *JAMA Neurology*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1272>.
52. Onasemnogene Apeparvovec for Presymptomatic Infants with Three Copies of SMN2 at Risk for Spinal Muscular Atrophy: The Phase III SPR1NT Trial / K. A. Strauss, M. A. Farrar, F. Muntoni [et al.] // *Nature Medicine*. 2022. Vol. 28, Iss. 7. P. 1390–1397. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01867-3>.
53. Невмержицкая К. С., Сапего Е. Ю., Морозова Д. А. Краткосрочная безопасность и эффективность онасемноген абепаровека у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. 2021. Т. 20, № 6S. С. 589–594. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2367>.
54. Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии / С. Б. Артемьева, Е. Д. Белоусова, Д. В. Влодавец [и др.] // *Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна*. 2021. Т. 2, № 1. С. 7–9. DOI: <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-1-7-9>.
55. A Study of Nusinersen Among Participants with Spinal Muscular Atrophy who Received Onasemnogene Apeparvovec (RESPOND) // National Library of Medicine. URL: <https://clck.ru/363AwU> (date of access: 06.09.2023).
56. A Randomized Phase 1 Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of the Novel Myostatin Inhibitor Apitegromab (SRK-015): A Potential Treatment for Spinal Muscular Atrophy / D. Barrett, S. Bilic,

- Y. Chyung [et al.] // *Advances in Therapy*. 2021. Vol. 38, Iss. 6. P. 3203–3222. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01757-z>.
57. EP.277 Insights into the potential pharmacological effects of apitegromab in health and disease: Data from preclinical and clinical studies / A. Place, D. Barrett, S. Cote [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. 2021. Vol. 31, Suppl. 1. P. S134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.07.302>.
 58. Myostatin Inhibitor ACE-031 Treatment of Ambulatory Boys with Duchenne Muscular Dystrophy: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial / C. Campbell, H. J. McMillan, J. K. Mah [et al.] // *Muscle & Nerve*. 2017. Vol. 55, Iss. 4. P. 458–464. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.25268>.
 59. Efficacy and Safety of Apitegromab in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy Treated With Nusinersen or Risdiplam (SAPPHIRE) // *National Library of Medicine*. URL: <https://clck.ru/363BiB> (date of access: 05.09.2023).

Информация об авторах

Елена Владимировна Кудрявцева — доктор медицинских наук, доцент, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: elenavladpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Илона Александровна Захарова — ординатор кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: ilona_zaharova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4247-1555>.

Ольга Викторовна Овсова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: ovsovaolga@gmail.com.

Кристина Сергеевна Невмержицкая — ассистент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: nks16@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0643-6094>.

Information about the authors

Elena V. Kudryavtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Central Scientific Research Laboratory, Ural State Medical University.

ty (Ekaterinburg, Russia). E-mail: elenavladpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Ilona A. Zaharova – Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: ilona_zaharova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4247-1555>.

Olga V. Ovsova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: ovsovaolga@gmail.com.

Kristina S. Nevmerzhitskaya – Assistant of Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: nks16@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0643-6094>.