

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Фисенко Д.А.<sup>1</sup>, Куренков А.Л.<sup>1</sup>, Кузенкова Л.М.<sup>1,2</sup>, Черников В.В.<sup>1</sup>, Увакина Е.В.<sup>1</sup>, Попович С.Г.<sup>1</sup>, Бурсагова Б.И.<sup>1</sup>, Белоусова Т.Н.<sup>3</sup>, Князева Н.Ю.<sup>3</sup>, Новиков М.Ю.<sup>3</sup>

## Динамика показателей стимуляционной электромиографии у пациентов со спинальной мышечной атрофией раннего возраста на фоне генной терапии

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», 142700, Видное, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** У детей со спинальной мышечной атрофией (СМА) для прогноза заболевания необходимы надёжные показатели (биомаркеры), которые могли бы отражать основной процесс болезни. Считается, что параметры стимуляционной электромиографии (ЭМГ) (амплитуда и площадь М-ответа, число функционирующих двигательных единиц) могут коррелировать со степенью денервации при СМА и с тяжестью двигательных нарушений.

**Цель** исследования — определить динамику параметров стимуляционной ЭМГ у пациентов с СМА I типа с клиническими проявлениями болезни и у детей, находящихся в пресимптоматической стадии заболевания, на фоне лечения препаратом онасемноген абепарвовек (ОА).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 68 ребёнка с СМА, из них 42 (53,2%) мальчика. Все дети получили генную терапию ОА: 33 детям лечение было проведено в пресимптоматической стадии (возраст на момент введения ОА составил  $2,12 \pm 0,91$  мес (95% ДИ 1,80–2,45, min — 1,00, max — 5,00); у 35 детей с СМА I типа лечение стартовало, когда уже присутствовали клинические симптомы заболевания (возраст на момент введения ОА составил  $3,40 \pm 1,85$  мес (95% ДИ 3,10–4,25, min — 1,00, max — 7,00). Всем детям, включённым в данное исследование, проводили стимуляционное ЭМГ-исследование до старта терапии и в течение последующих 2 лет. Определяли амплитуду негативного пика М-ответа с мышцы, отводящей 5-й палец кисти, при стимуляции локтевого нерва и скорость распространения возбуждения по этому нерву на предплечье. В связи с тем что значения большинства показателей ЭМГ не подчинялись нормальному распределению, их описывали при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ), минимума (min) и максимума (max).

**Результаты.** В когорте пресимптоматических пациентов параметры М-ответа и скорость распространения возбуждения (СРВ) до старта терапии значимо не отличались от нормативных данных, и на фоне лечения ОА было отмечено повышение амплитуды М-ответа и СРВ при увеличении возраста у пациентов. Амплитуда М-ответа и СРВ до лечения составили 5,00 мВ (4,30–5,30), min — 1,40, max — 8,00 и 33,60 м/с (32,40–38,10), min — 27,40, max — 48,90, а в возрасте 13–24 мес — 6,25 мВ (5,20–6,85), min — 4,70, max — 7,80 и 55,20 м/с (52,80–57,60), min — 49,10, max — 60,30 соответственно. У всех пациентов со СМА I типа отмечалось значимое снижение амплитуды М-ответа как до терапии, так и в течение 2-летнего наблюдения после старта лечения. Амплитуда М-ответа и СРВ до лечения составили 0,28 мВ (0,13–0,65), min — 0,05, max — 2,20 и 31,90 м/с (27,50–35,90), min — 22,30, max — 52,00, а в возрасте 13–24 мес — 0,70 мВ (0,46–1,15), min — 0,17, max — 4,60 и 48,40 м/с (43,95–50,98), min — 38,90, max — 56,10 соответственно.

**Заключение.** При сравнении параметров стимуляционной ЭМГ пресимптоматических пациентов и пациентов с СМА I типа были показаны значимые отличия, которые проявлялись у симптоматических пациентов низкой амплитудой М-ответа и сниженными значениями СРВ как до терапии, так и в течение 2-летнего наблюдения после лечения ОА. Таким образом, проведение стимуляционной ЭМГ у детей с СМА является легко выполнимым исследованием, а оценка амплитуды М-ответа позволяет надёжно, хотя и косвенно, верифицировать дегенерацию мотонейронов спинного мозга у симптоматических пациентов на фоне проведения патогенетического лечения.

**Ключевые слова:** стимуляционная электромиография; М-ответ; скорость распространения возбуждения; нормативные параметры; спинальная мышечная атрофия I типа; пресимптоматическая стадия; генная терапия; онасемноген абепарвовек

**Соблюдение этических стандартов.** На проведение данного исследования было получено разрешение локального этического комитета ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (протокол заседания ЛЭК № 10 от 06.10.2022 г.).

**Для цитирования:** Фисенко Д.А., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Черников В.В., Увакина Е.В., Попович С.Г., Бурсагова Б.И., Белоусова Т.Н., Князева Н.Ю., Новиков М.Ю. Динамика показателей стимуляционной электромиографии у пациентов со спинальной мышечной атрофией раннего возраста на фоне генной терапии. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2024; 5(4): 192–200. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-4-192-200>  
<https://elibrary.ru/vpuefj>

**Для корреспонденции:** Фисенко Дарья Андреевна — аспирант, врач-невролог Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва. E-mail: [fisenko.daria@mail.ru](mailto:fisenko.daria@mail.ru)

### Участие авторов:

Фисенко Д.А. — концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование;  
Куренков А.Л. — концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование;  
Кузенкова Л.М. — концепция и дизайн статьи, редактирование;  
Черников В.В. — статистическая обработка данных;  
Увакина Е.В. — концепция и дизайн статьи, редактирование;  
Попович С.Г. — редактирование;  
Бурсагова Б.И. — редактирование;  
Белоусова Т.Н. — редактирование;  
Князева Н.Ю. — редактирование;  
Новиков М.Ю. — редактирование.

Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 14.11.2024

Принята к печати 29.11.2024

Опубликована 31.01.2025

Daria A. Fisenko<sup>1</sup>, Alexey L. Kurenkov<sup>1</sup>, Lyudmila M. Kuzenkova<sup>1,2</sup>, Vladislav V. Chernikov<sup>1</sup>,  
Eugeniya V. Uvakina<sup>1</sup>, Sophia G. Popovich<sup>1</sup>, Bella I. Bursagova<sup>1</sup>, Tamara N. Belousova<sup>3</sup>,  
Natalya Yu. Kniazeva<sup>3</sup>, Maxim Yu. Novikov<sup>3</sup>

## Trend in parameters of motor nerve conduction against the background of gene therapy in early age patients with spinal muscular atrophy

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

<sup>2</sup>N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;

<sup>3</sup>Vidnovsky Perinatal Center, 142700, Vidnoye, Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** In children with spinal muscular atrophy (SMA), reliable indicators (biomarkers) are needed to predict the disease, which could reflect the underlying process of the disease. It is believed that the parameters of motor nerve conduction studies (MNCV) (amplitude and area of the compound muscle action potential (CMAP), the motor unit number estimation) may correlate with the degree of denervation in SMA and with the severity of motor disorders.

**The purpose of the study.** To detect the trend in MNCV parameters in SMA type I patients with clinical manifestations of the disease and children at the presymptomatic stage of the disease, against the background of treatment with onasemnogen abeparvovek.

**Materials and methods.** The study included sixty eight SMA children, including 42 boys (53.2%). All children received gene therapy with the onasemnogen abeparvovek. 33 children were treated at the presymptomatic stage (age at the time of treatment was  $2.12 \pm 0.91$  years (95% CI 1.80–2.45), min — 1.00, max — 5.00). In 35 SMA type I children, treatment started when clinical symptoms of the disease were already present (age at the time of treatment was  $3.40 \pm 1.85$  years (95% CI 3.10–4.25), min — 1.00, max — 7.00). All children included in this study underwent MNCV before the start of therapy and for the next 2 years. The amplitude of the negative peak of the CMAP from the abductor digiti minimi muscle during stimulation of the ulnar nerve and nerve conduction velocity (NCV) along the distal part of the ulnar nerve were determined. Due to the fact that the values of most of the MNCV parameters did not obey the normal distribution, they were described using the values of the median (Me) and the lower and upper quartiles (Q1–Q3), minimum (min) and maximum (max).

**Results.** In the cohort of presymptomatic patients, the CMAP and NCV parameters did not significantly differ from the normative data before the start of therapy, and against the background of treatment with onasemnogen abeparvovek, an increase in the CMAP and NCV amplitude of the was noted with increasing age in patients. The amplitude of the CMAP and NCV before treatment were 5.00 mV (4.30–5.30), min — 1.40, max — 8.00 and 33.60 m/s (32.40–38.10), min — 27.40, max — 48.90, and at the age of 13 to 24 months — 6.25 mV (5.20–6.85), min — 4.70, max — 7.80 and 55.20 m/s (52.80–57.60), min — 49.10, max — 60.30, respectively. All SMA type I patients showed a significant decrease in the amplitude of the M-response both before therapy and during 2-year follow-up after the start of treatment. The amplitude of the CMAP and NCV before treatment were 0.28 mV (0.13–0.65), min — 0.05, max — 2.20 and 31.90 m/s (27.50–35.90), min — 22.30, max — 52.00, and at the age of 13 to 24 months — 0.70 mV (0.46–1.15), min — 0.17, max — 4.60 and 48.40 m/s (43.95–50.98), min — 38.90, max — 56.10, respectively.

**Conclusion.** When comparing the MNCV parameters in presymptomatic with SMA type I patients, significant differences were shown, which were manifested in symptomatic patients with a low amplitude of the CMAP and reduced values of NCV both before therapy and during 2-year follow-up after treatment with onasemnogen abeparvovek. Thus, conducting MNCV in children with SMA is an easily feasible study, and evaluating the amplitude of the CMAP makes it possible to reliably, albeit indirectly, verify degeneration of spinal cord motor neurons in symptomatic patients against the background of pathogenetic treatment.

**Keywords:** motor nerve conduction studies; normative parameters; compound muscle action potentials; nerve conduction velocity; spinal muscular atrophy type I; presymptomatic stage; gene therapy; onasemnogene abeparvovec

**Compliance with ethical standards.** Permission was obtained from the local ethics committee of the National Medical Research Center for Children's Health to conduct this study Minutes of the meeting of the local ethics committee from October 06, 2022, No. 10.

**For citation:** Fisenko D.A., Kurenkov A.L., Kuzenkova L.M., Chernikov V.V., Uvakina E.V., Popovich S.G., Bursagova B.I., Belousova T.N., Kniazeva N.Yu., Novikov M.Yu. Trend in parameters of motor nerve conduction against the background of gene therapy in early age patients with spinal muscular atrophy. *Neurologicheskij zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2024; 5 (4): 192–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-4-192-200>  
<https://elibrary.ru/vpuejr>

**For correspondence:** Daria A. Fisenko, e-mail: [fisenko.daria@mail.ru](mailto:fisenko.daria@mail.ru)

### Contribution:

Fisenko D.A. — concept and design of the review, writing the text, editing;  
Kurenkov A.L. — concept and design of the review, writing the text, editing;  
Kuzenkova L.M. — concept and design of the review, editing;  
Chernikov V.V. — statistical data processing;  
Uvakina E.V. — concept and design of the review, editing;  
Popovich S.G. — editing;

Bursagova B.I. — editing;  
Belousova T.N. — editing;  
Kniazeva N.Y. — editing;  
Novikov M.Y. — editing.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: November 14, 2024

Accepted: November 29, 2024

Published: January 31, 2025

## Введение

Развитие спинальной мышечной атрофии (СМА) обусловлено мутациями в гене *SMN1* (survival motor neuron), кодирующем белок выживаемости мотонейронов. У человека есть второй, гомологичный ген — *SMN2*, отличающийся от *SMN1* несколькими нуклеотидами. Число копий гена *SMN2* варьирует у разных пациентов и, соответственно, является основным предиктором тяжести заболевания: меньшее число копий связано с более тяжёлыми фенотипами СМА [1]. Показано, что у детей с 2 копиями гена *SMN2* нейродегенерация предшествует клинически обнаруживаемой мышечной слабости, в то время как у детей с 3 копиями нейродегенерация только зарождается или значительно менее выражена в раннем возрасте [2]. Таким образом, величина скрытой нейродегенерации двигательных нейронов до проявления симптомов СМА может быть важным фактором, определяющим клинические исходы при использовании патогенетической терапии.

У детей с СМА для прогноза заболевания необходимы надёжные показатели (биомаркеры), которые могли бы отражать основной процесс болезни, коррелировать с двигательной функцией, оценивать динамику заболевания на фоне патогенетической терапии.

Считается, что некоторые параметры стимуляционной электромиографии (ЭМГ) — амплитуда и площадь М-ответа, число функционирующих двигательных единиц — могут отражать тяжесть двигательных нарушений при СМА и коррелировать со степенью денервации [3]. М-ответ представляет собой сумму потенциалов действия мышечных волокон, иннервируемых двигательными волокнами одного нерва. Его получают путём супрамаксимальной стимуляции периферического двигательного нерва. Снижение амплитуды М-ответа наблюдается у большинства симптоматических пациентов, поскольку СМА является дегенеративным заболеванием периферических мотонейронов. Тем не менее за счёт компенсаторных изменений (коллатеральной реиннервации) значение амплитуды М-ответа может длительно сохраняться в диапазоне нормальных показателей при более медленном течении заболевания.

Хотя СМА традиционно рассматривается как заболевание с преимущественным вовлечением проксимальных групп мышц, у всех 89 пациентов в исследовании K.J. Swoboda и соавт., независимо от степени

слабости или типа заболевания, была чётко выраженная денервация в дистальной мышце — мышце, отводящей 5-й палец кисти. Даже в тех случаях, когда значения амплитуды М-ответа перекрывались с нормальными контрольными значениями, изменения в размере и морфологии двигательных единиц свидетельствовали о компенсаторной реиннервации. Максимальная амплитуда М-ответа с мышцы, отводящей 5-й палец кисти, продемонстрировала превосходную надёжность при повторном тестировании в этом одноцентровом исследовании естественной истории СМА, и она коррелировала с общим функциональным статусом на момент тестирования М-ответа независимо от типа СМА [3]. В другом исследовании было показано, что амплитуда и площадь негативного пика М-ответа, полученного при стимуляции локтевого нерва в области запястья, показали значимые различия при сравнении группы амбулаторных и неамбулаторных пациентов с СМА. Эти показатели М-ответа обладали высокой достоверностью при повторном тестировании (ICC = 0,96–0,97;  $n = 64$ ) и умеренной или сильной корреляцией с оценкой двигательных функций по расширенной шкале оценки моторных функций больницы Хаммерсмит ( $r = 0,61–0,73$ ;  $n = 68$ ;  $p < 0,001$ ) [4].

На сегодняшний день существует патогенетическая терапия при СМА, направленная на выработку белка выживаемости мотонейрона (белок SMN). К ним относятся такие препараты модификаторы сплайсинга гена *SMN2*, как нусинерсен (Спинраза) — антисмысловый олигонуклеотид и ридиплам (Эврисди) — малая молекула, а также онасемноген абепарвовек (Золгенсма, ОА) — генный препарат, который обеспечивает замену дефектного гена *SMN1* на его функциональную копию, находящуюся внутри вектора аденоассоциированного вируса AAV9 (adeno-associative virus 9) [5].

Несмотря на то что сегодня имеется достаточное большое число исследований, демонстрирующих клиническое улучшение у пациентов с СМА после этих патогенетических методов лечения, об изменениях в электромиографических показателях на фоне лечения сообщалось редко. Известно, что амплитуда М-ответа у пациентов с СМА I типа, получавших нусинерсен или ОА, увеличивались с течением времени по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [2, 6]. Без патогенетического лечения амплитуда М-ответа снижается в зависимости от возраста пациента с СМА. Быстрое снижение амплитуды М-ответа в первые месяцы жизни является предиктором тяжё-

лого течения болезни [3]. В клиническом исследовании нусинерсена у 36% новорождённых с СМА, получавших препарат, наблюдалось увеличение амплитуды М-ответа [7]. Младенцы с СМА, начавшие лечение нусинерсеном на пресимптоматической стадии, достигли моторных показателей, соответствующих нормальному двигательному развитию, и одновременно их амплитуда М-ответа оставалась стабильной [8]. Таким образом, оценка амплитуды М-ответа у детей с СМА до лечения и его быстрое увеличение на фоне патогенетической терапии может указывать на лучшие функциональные результаты [9, 10].

В связи с тем, что в начале 2023 г. в России стартовал неонатальный скрининг, направленный на выявление пациентов с СМА, и сегодня в нашей стране всё шире применяется генная терапия СМА, крайне важно совершенствование методов инструментальной оценки для объективизации динамики состояния ребёнка и выработки прогностических критериев на фоне лечения.

**Цель** исследования — определить динамику параметров стимуляционной ЭМГ у пациентов с СМА I типа с клиническими проявлениями болезни и у детей, находящихся в пресимптоматической стадии заболевания на фоне лечения ОА.

### Материалы и методы

В исследование были включены 68 детей с СМА, из них 42 (53,2%) мальчика. Диагноз был верифицирован при проведении молекулярно-генетического исследования. Часть из этих пациентов были выявлены в рамках неонатального скрининга. Все дети получили генную терапию ОА. В пресимптоматической стадии лечение было проведено 33 детям (возраст по этой группе составил  $2,12 \pm 0,91$  мес (95% доверительный интервал (ДИ) 1,80–2,45), min — 1,00, max — 5,00). У 35 детей с СМА I типа лечение стартовало, когда уже присутствовали клинические симптомы заболевания (возраст по этой группе составил  $3,40 \pm 1,85$  мес (95% ДИ 3,10–4,25), min — 1,00, max — 7,00). Всем детям, включённым в данное исследование, проводилось стимуляционное ЭМГ-исследование (или электронейрофиография — ЭНМГ) до старта терапии и в течение последующих 2 лет. ЭНМГ-исследование выполнялось на 2-канальном электронейромиографе «Нейро-МВП-Микро» с использованием стандартных биполярных одноразовых накожных электродов. Проводилось тестирование двигательных волокон локтевого нерва, при этом регистрирующий электрод располагался над *hypothenar* в области проекции мышцы, отводящей 5-й палец кисти, референтный электрод — на 5-й фаланге 5-го пальца. Электрическую стимуляцию проводили в области проекции локтевого нерва на 1 см проксимальнее запястья в нижней трети предплечья по его внутреннему краю (1-я точка) и в области локтя (2-я точка). Это позволило определить основные параметры негативного пика дистального М-ответа

(при стимуляции в 1-й точке) — латентность, амплитуду и площадь, а также рассчитать скорость распространения возбуждения (СРВ) по двигательным волокнам дистальной части локтевого нерва — на предплечье.

**Статистический анализ** проводили с использованием программы «StatTech v. 4.6.1» (ООО «Статтех»). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Показатели возраста описывали с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% ДИ, минимума и максимума. В связи с тем, что значения большинства показателей ЭНМГ не подчинялись нормальному распределению, они описывались при помощи значений медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ), минимума и максимума. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% ДИ для процентных долей рассчитывали по методу Клоппера–Пирсона. Для анализа количественных данных применяли непараметрические методы статистического анализа. Сравнение 3 и более групп по количественному показателю выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Этическая экспертиза.** На проведение данного исследования было получено разрешение локального этического комитета ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

### Результаты

Амплитуда негативного пика М-ответа мышцы, отводящей 5-й палец кисти при электрической стимуляции локтевого нерва в области запястья и СРВ по двигательным волокнам локтевого нерва на предплечье у пациентов, начавших лечение на пресимптоматической стадии представлены в **табл. 1**.

Было отмечено повышение амплитуды М-ответа и СРВ при увеличении возраста у пациентов, начавших лечение на пресимптоматической стадии.

Амплитуда негативного пика М-ответа мышцы, отводящей 5-й палец кисти при электрической стимуляции локтевого нерва в области запястья и СРВ по двигательным волокнам локтевого нерва на предплечье у пациентов с СМА I типа, начавших лечение уже при наличии клинических симптомов заболевания представлены в **табл. 2**.

У пациентов, начавших лечение при наличии клинических симптомов заболевания, также наблюдалось повышение амплитуды М-ответа и СРВ при увеличении возраста.

При сравнении параметров ЭНМГ-исследования пациентов, у которых старт терапии был на пресимптоматической стадии, с возрастной нормой, полученной при исследовании здоровых детей в недавнем

**Таблица 1. Динамика основных параметров ЭНМГ-исследования локтевого нерва у пациентов, начавших лечение на пресимптоматической стадии, в течение 2 лет после проведения терапии ОА**

**Table 1. Trend in the main parameters of the ulnar nerve of motor nerve conduction studies in patients who started treatment at the presymptomatic stage within 2 years after therapy with onasemnogen abeparvovek**

Параметры Parameters	До лечения Before treatment	Через 3–4 мес после лечения 3–4 months after treatment	Через 5–7 мес после лечения 5–7 months after treatment	Через 8–12 мес после лечения 8–12 months after treatment	Через 13–24 мес после лечения 13–24 months after treatment
<i>n</i>	33	10	10	7	10
Амплитуда М-ответа, мВ CMAP amplitude, mV					
Me	5.00	5.65	5.20	6.30	6.25
Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	4.30–5.30	4.22–5.78	4.78–6.60	4.95–7.05	5.20–6.85
min	1.40	3.20	4.20	3.50	4.70
max	8.00	7.30	7.70	9.20	7.80
CPB, м/с NCV, m/s					
Me	33.60	46.05	49.05	52.90	55.20
Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	32.40–38.10	43.00–48.12	47.33–53.33	52.00–53.15	52.80–57.60
min	27.40	37.30	41.40	51.70	49.10
max	48.90	54.80	57.00	55.20	60.30

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: СМАР — составной потенциал мышечного действия, СРВ — скорость распространения возбуждения.  
 Note. Here and in the Tables 2, 3: CMAP — compound muscle action potential; NCV — nerve conduction velocity.

**Таблица 2. Динамика основных параметров ЭНМГ-исследования локтевого нерва у пациентов с СМА I типа, начавших лечение при наличии клинических симптомов заболевания, в течение 2 лет после проведения терапии ОА**

**Table 2. Trend in the main parameters of the ulnar nerve of motor nerve conduction studies in patients with SMA type I who started treatment in the presence of clinical symptoms of the disease within 2 years after therapy with onasemnogen abeparvovek**

Параметры Parameters	До лечения Before treatment	Через 3–4 мес после лечения 3–4 months after treatment	Через 5–7 мес после лечения 5–7 months after treatment	Через 8–12 мес после лечения 8–12 months after treatment	Через 13–24 мес после лечения 13–24 months after treatment
<i>n</i>	35	16	13	9	14
Амплитуда М-ответа, мВ CMAP amplitude, mV					
Me	0.28	0.40	0.60	0.48	0.70
Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	0.13–0.65	0.26–0.75	0.34–0.70	0.43–1.00	0.46–1.15
min	0.05	0.12	0.12	0.12	0.17
max	2.20	3.40	0.90	3.40	4.60
CPB, м/с NCV, m/s					
Me	31.90	37.30	41.20	45.80	48.40
Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	27.50–35.90	34.70–43.27	38.90–45.90	43.90–49.70	43.95–50.98
min	22.30	26.40	30.90	41.00	38.90
max	52.00	47.90	55.30	58.00	56.10

исследовании [11], достоверных отличий не получено (табл. 3). У пациентов с СМА I типа, начавших лечение при наличии клинических симптомов заболевания, все основные параметры ЭНМГ-исследования значимо отличались от нормы и от данных пресимптоматических пациентов как до терапии, так и в течение 2-летнего наблюдения после лечения (табл. 3). Наибольшие различия касались амплитуды М-ответа,

где отличие от нормативных данных в фоновом исследовании составило более 10 раз.

### Обсуждение

В нашей когорте пресимптоматических пациентов параметры М-ответа и СРВ до старта терапии значимо не отличались от нормативных данных, и на фоне лечения ОА было отмечено повышение амплитуды

**Таблица 3. Сравнение основных параметров ЭНМГ-исследования локтевого нерва пациентов с СМА с нормативными данными до лечения, в возрасте 1–6, 7–12 и 13–24 мес жизни на фоне лечения ОА, Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)**

**Table 3. Comparison of the main parameters of the motor nerve conduction studies of the ulnar nerve in SMA patients with the normative data before treatment, aged 1–6, 7–12 and 13–24 months of life against the background of treatment with onasemnogen abeparvovek, Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)**

Группа Group	<i>n</i>	Амплитуда М-ответа, мВ СМАР amplitude, mV	СРВ, м/с NCV, m/s
До лечения   Before treatment			
СМА I типа SMA type I	35	0.28*** (0.13–0.60)	31.7*** (27.40–35.90)
Пресимптоматические пациенты Presymptomatic patients	33	5.0 (4.3–5.3)	33.60 (32.4–38.1)
Здоровые Healthy cases	21	5.2 (4.2–5.8)	37.2 (33.5–41.3)
1–6 мес   1–6 months			
СМА I типа SMA type I	8	0.26*** (0.21–0.37)	37.75 (33.95–38.20)
Пресимптоматические пациенты Presymptomatic patients	5	5.7 (5.2–5.8)	46.0 (38.6–46.7)
Здоровые Healthy cases	21	5.2 (4.2–5.8)	37.2 (33.5–41.3)
7–12 мес   7–12 months			
СМА I типа SMA type I	24	0.55*** (0.37–0.72)	41.25*** (36.85–45.82)
Пресимптоматические пациенты Presymptomatic patients	17	5.2 (4.30–7.30)	48.9 (46.10–53.60)
Здоровые Healthy cases	22	5.85 (5.53–7.25)	46.85 (45.82–52.38)
13–24 мес   13–24 months			
СМА I типа SMA type I	17	0.6*** (0.44–1.20)	49.2** (43.4–50.3)
Пресимптоматические пациенты Presymptomatic patients	14	6.05 (5.2–6.9)	53.15 (52.15–56.82)
Здоровые Healthy cases	21	6.5 (6.0–6.9)	53.3 (50.9–55.3)

Примечание. \**p* < 0,05, \*\**p* < 0,001 по сравнению со здоровыми; \**p* < 0,05, \*\**p* < 0,001 по сравнению с пресимптоматическими пациентами.  
 Note: \**p* < 0.05, \*\**p* < 0.001 compared with healthy controls; \**p* < 0.05, \*\**p* < 0.001 when compared with presymptomatic patients.

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

вило 8,17 ± 2,96 мВ (среднее изменение от исходного уровня — 5,06 ± 3,13 мВ) [2].

В нашем исследовании у всех пациентов с СМА I типа, начавших лечение при наличии клинических симптомов заболевания, отмечалось значимое снижение амплитуды М-ответа как до терапии, так и в течение 2-летнего наблюдения после старта лечения. Практически во всех зарубежных исследованиях также выявлена низкая амплитуда М-ответа у большинства симптоматических пациентов с СМА, что косвенно отражало дегенерацию мотонейронов спинного мозга [3, 9, 12].

Так, у пациентов с СМА I типа (*n* = 26) амплитуда негативного пика М-ответа (среднее значение ± стандартное отклонение (min–max)) составила 0,34 ± 0,06 (0,03–1,20) мВ [3]. Максимальная амплитуда М-ответа с мышцы, отводящей 5-й палец кисти, продемонстрировала превосходную надёжность при повторном тестировании в этом одноцентровом исследовании

естественной истории СМА.

Ещё в одном исследовании естественного течения болезни у детей с СМА оценивали параметры М-ответа до достижения 6-месячного возраста и через 6, 9, 12, 18 и 24 мес по мере прогрессирования заболевания [12]. В исследование были включены дети с бессимптомным течением заболевания до включения в исследование, у которых был верифицирован генетический диагноз. Амплитуда и площадь М-ответа при стимуляции локтевого нерва быстро снижались и были значительно ниже в группе пациентов с СМА с 2 копиями гена *SMN2*. У этих пациентов амплитуда М-ответа никогда не превышала 0,6 мВ.

Несмотря на достаточно низкие значения амплитуды М-ответа до лечения у пациентов с СМА I типа, начавших терапию при наличии клинических симптомов заболевания, в нашем исследовании показано достоверное её повышение с увеличением возраста.

В зарубежных исследованиях была показана аналогичная тенденция — амплитуда М-ответа у пациентов с СМА I типа, получавших патогенетическое лечение (нусинерсен или ОА), увеличивалась с течением времени по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [2, 7, 13, 14].

Пациенты с СМА I типа ( $n = 11$ ) после 10 введений нусинерсена в 45,45% случаев овладевали навыком сидения. При этом амплитуда М-ответа при стимуляции локтевого нерва увеличивалась с  $0,53 \pm 0,23$  до  $1,85 \pm 1,05$  мВ. У остальных 54,55% пациентов, которые не смогли самостоятельно сидеть, тем не менее также наблюдалось увеличение М-ответа с  $0,26 \pm 0,23$  до  $1,19 \pm 0,66$  мВ [13].

В недавнем французском исследовании применения ОА у пациентов с СМА I типа показано, что более высокие показатели амплитуды М-ответа при стимуляции срединного нерва до лечения связаны с достижением самостоятельного сидения через 6 мес у большинства пролеченных детей [14]. При этом ни один из пациентов с амплитудой М-ответа при стимуляции срединного нерва менее 0,5 мВ до лечения не достиг положения сидя без посторонней помощи через 6 мес.

Меньшее снижение амплитуды М-ответа у пациентов с СМА до лечения и её быстрое увеличение на фоне патогенетической терапии может указывать на лучшие функциональные результаты [2, 9, 14].

Даже у очень тяжёлых пациентов с СМА I типа, находящихся на искусственной вентиляции лёгких через трахеостому, назначение патогенетического лечения (нусинерсен) приводило к некоторому улучшению, которое определяли при динамическом ЭНМГ-исследовании [10].

Таким образом, определение максимальной амплитуды М-ответа является легко выполнимым, валидным и надёжным показателем конечного результата для использования в клинических исследованиях и реальной практике при СМА в педиатрии. Параметры М-ответа хорошо коррелируют с двигательной

функцией и имеют потенциальную ценность в качестве инструментального биомаркера заболевания.

## Заключение

В нашем исследовании было показано, что у всех пациентов с СМА I типа, начавших лечение при наличии клинических симптомов заболевания, отмечалось значимое снижение амплитуды М-ответа по сравнению с нормативными значениями здоровых детей аналогичного возраста. У большинства пациентов с СМА I типа после проведённого лечения ОА выявлено достоверное повышение амплитуды М-ответа в течение 2-летнего наблюдения, хотя значения амплитуды М-ответа оставались достоверно более низкими в сравнении с возрастной нормой. В когорте пресимптоматических пациентов параметры М-ответа и СРВ до старта терапии значимо не отличались от нормативных данных и при 2-летнем катамнестическом наблюдении оставались в пределах нормы. При сравнении параметров ЭНМГ-исследования пресимптоматических пациентов и пациентов с СМА I типа были показаны значимые отличия, которые проявлялись у симптоматических пациентов низкой амплитудой М-ответа и сниженными значениями СРВ как до терапии, так и в течение 2-летнего наблюдения после лечения ОА. Таким образом, проведение стимуляционной ЭМГ у детей с СМА является легко выполнимым исследованием, а оценка амплитуды М-ответа позволяет надёжно, хотя и косвенно, верифицировать дегенерацию мотонейронов спинного мозга у симптоматических пациентов на фоне патогенетического лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mercuri E., Sumner C.J., Muntoni F., Darras B.T., Finkel R.S. Spinal muscular atrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2022; 8(1): 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00380-8>
2. Crawford T.O., Swoboda K.J., De Vivo D.C., Bertini E., Hwu W.L., Finkel R.S., et al. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study. *Muscle Nerve*. 2023; 68(2): 157–70. <https://doi.org/10.1002/mus.27853>
3. Swoboda K.J., Prior T.W., Scott C.B., McNaught T.P., Wride M.C., Reyna S.P., et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann. Neurol*. 2005; 57(5): 704–12. <https://doi.org/10.1002/ana.20473>
4. Lewelt A., Krosschell K.J., Scott C., Sakonju A., Kissel J.T., Crawford T.O., et al. Compound muscle action potential and motor function in children with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2010; 42(5): 703–8. <https://doi.org/10.1002/mus.21838>
5. Yeo C.J.J., Tizzano E.F., Darras B.T. Challenges and opportunities in spinal muscular atrophy therapeutics. *Lancet Neurol*. 2024; 23(2): 205–18. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00419-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00419-2)
6. Al-Zaidy S.A., Kolb S.J., Lowes L., Alfano L.N., Shell R., Church K.R., et al. AVXS-101 (Onasemnogene Apeparvovec) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *J. Neuromuscul. Dis.* 2019; 6(3): 307–17. <https://doi.org/10.3233/JND-190403>
7. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T., Connolly A.M., Kuntz N.L., Kirschner J., et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(18): 1723–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>
8. De Vivo D.C., Bertini E., Swoboda K.J., Hwu W.L., Crawford T.O., Finkel R.S., et al. Nusinersen initiated in infants during the presymp-

- omatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(11): 842–56. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
9. Weng W.C., Hsu Y.K., Chang F.M., Lin C.Y., Hwu W.L., Lee W.T., et al. CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. *Genet. Med.* 2021; 23(2): 415–20. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00987-w>
  10. Ueda Y., Egawa K., Kawamura K., Ochi N., Goto T., Kimura S., et al. Nusinersen induces detectable changes in compound motor action potential response in spinal muscular atrophy type 1 patients with severe impairment of motor function. *Brain Dev.* 2024; 46(3): 149–53. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2023.12.001>
  11. Фисенко Д.А., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Черников В.В., Увакина Е.В., Бурсагова Б.И. и др. Нормативные показатели стимуляционной электромиографии у детей раннего возраста. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна.* 2023; 4(4): 193–9. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-4-193-199> <https://elibrary.ru/bawhuc>
  12. Kolb S.J., Coffey C.S., Yankey J.W., Krossschell K., Arnold W.D., Rutkove S.B., et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann. Neurol.* 2017; 82(6): 883–91. <https://doi.org/10.1002/ana.25101>
  13. Axente M., Mirea A., Sporea C., Pădure L., Drăgoi C.M., Nicolae A.C., et al. Clinical and electrophysiological changes in pediatric spinal muscular atrophy after 2 years of nusinersen treatment. *Pharmaceutics.* 2022; 14(10): 2074. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102074>
  14. Barrois R., Barnerias C., Deladrière E., Leloup-Germa V., Terwil B., Audic F., et al. A new score combining compound muscle action potential (CMAP) amplitudes and motor score is predictive of motor outcome after AVXS-101 (Onasemnogene Apeparvovec) SMA therapy. *Neuromuscul. Disord.* 2023; 33(4): 309–14. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.02.004>

## REFERENCES

1. Mercuri E., Sumner C.J., Muntoni F., Darras B.T., Finkel R.S. Spinal muscular atrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022; 8(1): 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00380-8>
2. Crawford T.O., Swoboda K.J., De Vivo D.C., Bertini E., Hwu W.L., Finkel R.S., et al. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study. *Muscle Nerve.* 2023; 68(2): 157–70. <https://doi.org/10.1002/mus.27853>
3. Swoboda K.J., Prior T.W., Scott C.B., McNaught T.P., Wride M.C., Reyna S.P., et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann. Neurol.* 2005; 57(5): 704–12. <https://doi.org/10.1002/ana.20473>
4. Lewelt A., Krossschell K.J., Scott C., Sakonju A., Crawford T.O., et al. Compound muscle action potential and motor function in children with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2010; 42(5): 703–8. <https://doi.org/10.1002/mus.21838>
5. Yeo C.J.J., Tizzano E.F., Darras B.T. Challenges and opportunities in spinal muscular atrophy therapeutics. *Lancet Neurol.* 2024; 23(2): 205–18. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00419-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00419-2)
6. Al-Zaidy S.A., Kolb S.J., Lowes L., Alfano L.N., Shell R., Church K.R., et al. AVXS-101 (Onasemnogene Apeparvovec) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *J. Neuromuscul. Dis.* 2019; 6(3): 307–17. <https://doi.org/10.3233/JND-190403>
7. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T., Connolly A.M., Kuntz N.L., Kirschner J., et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(18): 1723–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>
8. De Vivo D.C., Bertini E., Swoboda K.J., Hwu W.L., Crawford T.O., Finkel R.S., et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(11): 842–56. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
9. Weng W.C., Hsu Y.K., Chang F.M., Lin C.Y., Hwu W.L., Lee W.T., et al. CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. *Genet. Med.* 2021; 23(2): 415–20. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00987-w>
10. Ueda Y., Egawa K., Kawamura K., Ochi N., Goto T., Kimura S., et al. Nusinersen induces detectable changes in compound motor action potential response in spinal muscular atrophy type 1 patients with severe impairment of motor function. *Brain Dev.* 2024; 46(3): 149–53. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2023.12.001>
11. Fisenko D.A., Kurenkov A.L., Kuzenkova L.M., Chernikov V.V., Uvakina E.V., Bursagova B.I., et al. Normative parameters of motor nerve conduction studies in infants. *Nevrologicheskii zhurnal imeni L.O. Badalyana.* 2023; 4(4): 193–9. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-4-193-199> <https://elibrary.ru/bawhuc> (in Russian)
12. Kolb S.J., Coffey C.S., Yankey J.W., Krossschell K., Arnold W.D., Rutkove S.B., et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann. Neurol.* 2017; 82(6): 883–91. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.25101>
13. Axente M., Mirea A., Sporea C., Pădure L., Drăgoi C.M., Nicolae A.C., et al. Clinical and electrophysiological changes in pediatric spinal muscular atrophy after 2 years of nusinersen treatment. *Pharmaceutics.* 2022; 14(10): 2074. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102074>
14. Barrois R., Barnerias C., Deladrière E., Leloup-Germa V., Terwil B., Audic F., et al. A new score combining compound muscle action potential (CMAP) amplitudes and motor score is predictive of motor outcome after AVXS-101 (Onasemnogene Apeparvovec) SMA therapy. *Neuromuscul. Disord.* 2023; 33(4): 309–14. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.02.004>

## Сведения об авторах

**Фисенко Дарья Андреевна**, аспирант, врач-невролог Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-7893-1863> E-mail: [fisenko.daria@mail.ru](mailto:fisenko.daria@mail.ru)

**Куренков Алексей Львович**, доктор мед. наук, врач-невролог, зав. лаб. нервных болезней Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100> E-mail: [alkurenkov@gmail.com](mailto:alkurenkov@gmail.com)

**Кузенкова Людмила Михайловна**, проф., доктор мед. наук, начальник Центра детской психоневрологии, зав. отделением психоневрологии и нейрореабилитации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774> E-mail: [kuzenkova@nczd.ru](mailto:kuzenkova@nczd.ru)

**Черников Владислав Владимирович**, канд. мед. наук, и.о. зав. отделения диагностики и восстановительного лечения, нач. методического аккредитационно-симуляционного центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

**Евгения Владимировна Увакина**, канд. мед. наук, врач-невролог, ст. науч. сотр. Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793> E-mail: [uvakina.ev@nczd.ru](mailto:uvakina.ev@nczd.ru)

**Попович София Георгиевна**, мл. науч. сотр., врач-невролог Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9697-500X> E-mail: [popovich.sg@nczd.ru](mailto:popovich.sg@nczd.ru)

**Бурсагова Бэлла Ибрагимовна**, канд. мед. наук, врач-невролог отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>

**Белоусова Тамара Николаевна**, канд. мед. наук, гл. врач, врач-акушер-гинеколог ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», 142700, г. Видное, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3804-7691>

**Князева Наталья Юрьевна**, зам. гл. врача по педиатрической помощи, врач-неонатолог ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», 142700, г. Видное, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6431-4215>

**Новиков Максим Юрьевич**, канд. мед. наук, зав. отделением патологии новорождённых и недоношенных детей ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», 142700, г. Видное, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1079-2828>

#### Information about the authors

**Daria A. Fisenko**, postgraduate student, neurologist of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7893-1863> E-mail: [fisenko.daria@mail.ru](mailto:fisenko.daria@mail.ru)

**Alexey L. Kurenkov**, MD, PhD, head of the Laboratory of nervous diseases of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100> E-mail: [alkurenkov@gmail.com](mailto:alkurenkov@gmail.com)

**Lyudmila M. Kuzenkova**, MD, PhD, DSci, Professor, Head, Center for pediatric psychoneurology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774> E-mail: [l.kuzenkova@list.ru](mailto:l.kuzenkova@list.ru)

**Vladislav V. Chernikov**, MD, PhD, Acting Head of the Department of Diagnostics and Rehabilitation Treatment, Head of the Methodological Accreditation and Simulation Center, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

**Evgenia V. Uvakina**, MD, PhD, neurologist, senior researcher, Department of psychoneurology and neurorehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>

**Sofia G. Popovich**, neurologist, junior researcher, Department of psychoneurology and neurorehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9697-500X>

**Bella I. Bursagova**, MD, PhD, neurologist, Department of psychoneurology and psychosomatic pathology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>

**Tamara N. Belousova**, MD, PhD, chief physician, obstetrician-gynecologist, Vidnovsky Perinatal Center, Vidnoye, 142700, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3804-7691>

**Natalya Yu. Knyazeva**, deputy chief physician for pediatric care, neonatologist, Vidnovsky Perinatal Center, Vidnoye, 142700, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6431-4215>

**Maxim Yu. Novikov**, MD, PhD, head of the Department of pathology of newborns and premature infants, Vidnovsky Perinatal Center, Vidnoye, 142700, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1079-2828>