

Оригинальные исследования



Читать онлайн
Read online

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Кузенкова Л.М.^{1,2}, Куренков А.Л.¹, Увакина Е.В.¹, Фисенко Д.А.¹, Черников В.В.¹, Семикина Е.Л.¹, Попович С.Г.¹, Бурсагова Б.И.¹, Глоба О.В.¹, Андреев Н.В.¹, Абдуллаева Л.М.¹, Курова Ю.А.¹, Адалимова Н.С.¹, Николенко Д.С.¹, Лялина А.А.¹, Комарова О.В.¹

Результаты двухлетнего комплексного наблюдения за пациентами со спинальной мышечной атрофией, получившими генную терапию препаратом онасемноген абепарвовек на пресимптоматической стадии заболевания

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

²Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Использование генной терапии у пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА) привело к значительному улучшению прогнозов двигательного развития. Включение СМА в расширенный неонатальный скрининг в России позволило не только максимально рано выявлять пациентов, но и для части из них стала доступна генная терапия на пресимптоматической стадии (ПС) заболевания.

Цель исследования — оценить в условиях реальной клинической практики эффективность генной терапии при 2-летнем катамнестическом наблюдении за пациентами со СМА, получивших лечение препаратом онасемноген абепарвовек на СМА-ПС.

Материалы и методы. В исследование были включены 35 ребёнка со СМА, с генетически верифицированным диагнозом СМА без развития симптомов заболевания. Диагноз СМА был установлен при проведении пилотного проекта расширенного неонатального скрининга или с 01.01.2023 в рамках расширенного неонатального скрининга. Диагноз был верифицирован при проведении молекулярно-генетического исследования — у всех детей была выявлена делеция 7-го и/или 8-го экзонов гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Все пациенты получили генную терапию препаратом онасемноген абепарвовек, средний возраст на момент проведения терапии составил $2,00 \pm 0,94$ мес (95% ДИ 1,68–2,32), min — 1,00, max — 5,00. Проводилась комплексная оценка клинических (основные этапы моторного развития по критериям ВОЗ, оценка по шкалам HINE-2 и CHOP-INTEND), электронейромиографических (латентность, амплитуда и площадь негативного пика дистального М-ответа при электрической стимуляции локтевого нерва на запястье, скорость распространения возбуждения по двигательным волокнам локтевого нерва на предплечье) и биохимических (уровни лёгких и тяжёлых цепей нейрофиламентов (НФ) в сыворотке крови) показателей у пациентов со СМА-ПС до инициации генной терапии и через 6, 12, 18 и 24 мес после её проведения.

Результаты. Пациенты со СМА-ПС в нашем исследовании как до, так и после проведения генной терапии имели моторное развитие в соответствии с возрастными нормами и достоверно не отличались от детей без неврологической патологии. При сравнительном анализе электронейромиографических показателей детей со СМА и группы здоровых детей установлено, что у пациентов со СМА-ПС на фоне генной терапии статистически значимых различий не получено. При проведении сравнительного анализа уровней лёгких и тяжёлых цепей НФ в сыворотке крови пациентов со СМА-ПС до проведения генной терапии и 76 неврологически здоровых детей, полученных в недавнем исследовании, показано, что медиана уровня лёгких цепей НФ при СМА была достоверно ($p < 0,001$) выше: 6,00 [Q₁; Q₃ — 6,00; 31,43] и 4,00 [2,50; 9,57] пг/мл соответственно. В то же время уровень тяжёлых цепей НФ при сравнении пациентов со СМА-ПС до проведения генной терапии со здоровыми сверстниками достоверно не отличался. Применение онасемногена абепарвовек у пациентов со СМА-ПС приводило к статистически значимому снижению уровня лёгких цепей НФ в сыворотке крови. Максимальное снижение показателей НФ отмечалось через 3–6 мес после проведения генной терапии.

Заключение. Проведение генной терапии с применением препарата онасемноген абепарвовек у пациентов со СМА-ПС позволило предупредить развитие симптомов заболевания и формировать основные этапы моторного развития в соответствии с критериями ВОЗ.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия; пресимптоматическая стадия; неонатальный скрининг; генная терапия; онасемноген абепарвовек; этапы моторного развития по ВОЗ; шкала HINE-2; шкала CHOP-INTEND; электронейромиография; нейрофиламенты

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).

Для цитирования: Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Увакина Е.В., Фисенко Д.А., Черников В.В., Семикина Е.Л., Попович С.Г., Бурсагова Б.И., Глоба О.В., Андреев Н.В., Абдуллаева Л.М., Курова Ю.А., Адалимова Н.С., Николенко Д.С., Лялина А.А., Комарова О.В. Результаты двухлетнего комплексного наблюдения за пациентами со спинальной мышечной атрофией, получившими генную терапию препаратом онасемноген абепарвовек на пресимптоматической стадии заболевания. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2025; 6(4): 182–194. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2025-6-4-182-194> <https://elibrary.ru/blets>

Для корреспонденции: Куренков Алексей Львович, e-mail: alkurenkov@gmail.com

Участие авторов:

Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Увакина Е.В., Фисенко Д.А. — концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование; Черников В.В. — статистическая обработка данных, редактирование.

Все соавторы — редактирование, 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 06.11.2025

Принята к печати 01.12.2025

Опубликована 31.01.2026

Lyudmila M. Kuzenkova^{1,2}, Alexey L. Kurenkov¹, Eugeniya V. Uvakina¹, Daria A. Fisenko¹, Vladislav V. Chernikov¹, Elena L. Semikina¹, Sophia G. Popovich¹, Bella I. Bursagova¹, Oxana V. Globa¹, Natalya V. Andreenko¹, Luizat M. Abdullaeva¹, Julia A. Kurova¹, Nadezhda S. Adalimova¹, Daria S. Nikolenko¹, Anastasiya A. Lyalina¹, Olga V. Komarova¹

Results of a two-year comprehensive follow-up in patients with spinal muscular atrophy who received gene therapy with onasemnogen abeparvovec at the presymptomatic stage of the disease

ABSTRACT

Introduction. The use of gene therapy in patients with spinal muscular atrophy (SMA) has led to a significant improvement in the prognosis of motor development. The inclusion of SMA in the expanded neonatal screening in the Russian Federation allowed not only identifying patients as early as possible, but also gene therapy at the presymptomatic stage of the disease became available for some of them.

Objective. To evaluate the effectiveness of gene therapy in real clinical practice during 2 years of follow-up of SMA patients treated with onasemnogen abeparvovec at the presymptomatic stage of the disease.

Materials and methods. The study included thirty five SMA children, with a genetically verified diagnosis of SMA without developing symptoms of the disease. The diagnosis of SMA was established during the pilot project of the extended neonatal screening or from 01/01/2023 as part of the extended neonatal screening. The diagnosis was verified during DNA diagnostics. Deletion of exons 7 and/or 8 of the *SMN1* gene in the homozygous state was detected in all children. All patients received gene therapy with onasemnogen abeparvovec, the average age at the time of therapy was 2.00 ± 0.94 months (95% CI 1.68–2.32), min — 1.00, max — 5.00. A comprehensive assessment was conducted of clinical (the motor development milestones according to WHO, HINE-2 and CHOP-INTEND scores), electroneuromyographic (latency, amplitude and area of the negative peak of the compound muscle action potential during electrical stimulation of the ulnar nerve on the wrist; the motor nerve conduction velocity of the ulnar nerve on the forearm) and biochemical parameters (levels of light and heavy chains of neurofilaments (NF) in blood serum in SMA patients at the presymptomatic stage before initiation of gene therapy and after 6, 12, 18, and 24 months after its implementation).

Results. In our study, SMA patients at the presymptomatic stage, both before and after gene therapy, had motor development in accordance with age norms and did not significantly differ from children without neurological pathology. A comparative analysis of the electroneuromyographic parameters in SMA children and a group of healthy children revealed no statistically significant differences in patients at the presymptomatic stage of SMA on the background of gene therapy. A comparative analysis of the levels of light and heavy NF chains in the blood serum in SMA patients at the presymptomatic stage before gene therapy and 76 neurologically healthy children obtained in a recent study showed the level of light NF chains in SMA to be significantly higher ($p < 0.001$) — Me — 6.00, Q_1 ; Q_3 = 6.00; 31.43 pg/ml and Me — 4.00, Q_1 ; Q_3 = 2.50; 9.57 pg/ml, respectively. At the same time, the level of heavy NF chains did not significantly differ when comparing SMA patients at the presymptomatic stage before gene therapy with healthy peers. The use of onasemnogen abeparvovec in SMA patients at the presymptomatic stage led to a statistically significant decrease in the level of light chains NF in the blood serum. The maximum decrease in NF was observed 3–6 months after the gene therapy.

Conclusion. Carrying out gene therapy using the onasemnogen abeparvovec in SMA patients at the presymptomatic stage made it possible to prevent the development of symptoms of the disease and achieve the main stages of motor development milestones according to WHO criteria.

Keywords: spinal muscular atrophy; presymptomatic stage; neonatal screening; gene therapy; onasemnogen abeparvovec; motor development milestones according to WHO; HINE-2 score; CHOP-INTEND score; electroneuromyography; neurofilaments

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

For citation: Kuzenkova L.M., Kurenkov A.L., Uvakina E.V., Fisenko D.A., Chernikov V.V., Semikina E.L., Popovich S.G., Bursagova B.I., Globa O.V., Andreenko N.V., Abdullaeva L.M., Kurova J.A., Adalimova N.S., Nikolenko D.S., Lyalina A.A., Komarova O.V. Results of a two-year comprehensive follow-up in patients with spinal muscular atrophy who received gene therapy with onasemnogen abeparvovec at the presymptomatic stage of the disease. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2025; 6(4):182–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2025-6-4-182-194> <https://elibrary.ru/bletts>

For correspondence: Alexey L. Kurenkov, e-mail: alkurenkov@gmail.com

Contribution:

Kuzenkova L.M., Kurenkov A.L., Uvakina E.V., Fisenko D.A. — concept and design of research, writing, editing; Chernikov V.V. — statistical data processing, editing.

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

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: November 6, 2024

Accepted: December 1, 2024

Published: January 31, 2025

Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — это наследственное нервно-мышечное заболевание, которое характеризуется поражением двигательных нейронов, что приводит к прогрессирующей мышечной слабости, дыхательным нарушениям, атрофии скелетных и бульбарных мышц [1].

С появлением патогенетической терапии СМА прогнозы значительно улучшились [2, 3]. В 2019 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США одобрило препарат онасемноген абепарвовек (ОА). Проведение векторной генной терапии (ГТ) на основе аденоассоциированного вируса 9 с помощью однократного внутривенного введения позволяет доставлять полностью функциональную копию комплементарной ДНК гена *SMN1* человека в клетки-мишени [4, 5]. Этот терапевтический подход всё шире применяется для лечения пациентов со СМА во всём мире.

Включение в России СМА в расширенный неонатальный скрининг позволило выявлять пациентов максимально рано и для части из них стала доступна генная терапия на пресимптоматической стадии (ПС) заболевания.

Цель исследования — оценить в условиях реальной клинической практики эффективность ГТ при 2-летнем катамнестическом наблюдении за пациентами со СМА, получивших лечение препаратом ОА на ПС заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены 35 детей с генетически верифицированным диагнозом СМА без развития симптомов заболевания. То есть, на момент включения в исследование и проведения лечения с применением ГТ все пациенты находились на ПС болезни. На проведение данного исследования было получено разрешение локального этического комитета ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

Диагноз СМА был установлен при проведении плотного проекта расширенного неонатального скрининга или с 01.01.2023 в рамках расширенного неонатального скрининга. Диагноз был верифицирован при проведении молекулярно-генетического исследования — у всех детей была выявлена делеция экзонов 7 и/или 8 гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Все пациенты получили генную терапию препаратом ОА, средний возраст на момент проведения терапии составил $2,0 \pm 0,94$ мес (95% ДИ 1,68–2,32), min — 1,00, max — 5,00.

Критерии включения:

- генетически подтверждённый диагноз СМА;
- возраст детей 0–6 мес;
- наличие подписанного добровольного информированного согласия родителей на проведение обследования их ребёнка, включающее соматиче-

ский и психоневрологический осмотры, а также инструментальные и биохимические методы исследования в течение 2 лет после проведения ГТ препаратом ОА.

Критерии исключения:

- гестационный возраст менее 37 нед;
- отягощённый перинатальный анамнез;
- наличие другого неврологического заболевания;
- наличие хронических соматических заболеваний желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем;
- тяжёлая хирургическая патология;
- дети в период острых респираторных заболеваний.

До включения в исследование детей осматривал педиатр для исключения заболеваний желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, не связанных с течением основного заболевания.

Для оценки двигательного, психического, предречевого и речевого развития всех пациентов осматривал невролог по стандартной методике [6], анализировались основные этапы двигательного развития с применением рекомендаций ВОЗ по 6 главным нормативным показателям достижения этапов моторного развития детей (сидение без поддержки, стояние с поддержкой, ползание на четвереньках, ходьба с поддержкой, стояние без поддержки, самостоятельная ходьба), моторные функции с применением шкал HINE-2 (шкала для короткого обследования на основе балльной системы для оценки двигательных функций детей в возрасте 2–24 мес) и CHOP-INTEND (Тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорождённых).

Всем детям, включённым в исследование, проводили электронейромиографию (ЭНМГ) до старта терапии и в течение последующих 2 лет. ЭНМГ выполняли на 2-канальном электронейромиографе «Нейро-МВП-Микро» («Нейрософт») с использованием стандартных биполярных одноразовых накожных электродов. Проводили тестирование двигательных волокон локтевого нерва, при этом регистрирующий электрод располагался над *hypothenar* в области проекции мышцы, отводящей 5-й палец кисти, референтный электрод — на 2-й фаланге 5-го пальца. Электрическую стимуляцию проводили в области проекции локтевого нерва на 1 см проксимальнее запястья в нижней трети предплечья по его внутреннему краю (1 точка) и в области локтя на (2 точка). Это позволило определить основные параметры негативного пика дистального М-ответа (при стимуляции в первой точке на запястье) — латентность, амплитуду и площадь, а также рассчитать скорость распространения возбуждения (СРВ) по двигательным волокнам дистальной части локтевого нерва — на предплечье.

У всех детей со СМА уровни лёгких и тяжёлых цепей нейрофиламента (НФ) в сыворотке крови были исследованы методом иммуноферментного ана-

лиза с применением следующих наборов реактивов: для определения протеина НФ 68 кДа (лёгкие цепи НФ) — «ELISA Kit for Neurofilament, Light Polypeptide (NEFL)», «Cloud-Clone Corp»; протеина НФ 200 кДа (тяжёлые цепи НФ) — «ELISA Kit for Neurofilament, Heavy Polypeptide (NEFH)», «Cloud-Clone Corp») с использованием оборудования «Tecan Austria Sunrise» и «Tecan Austria HydroFlex». Забор крови для исследования осуществляли в строго ограниченном количестве из периферических вен после оценки соматического статуса ребёнка, а также с учётом массы тела пациента.

Комплексную оценку клинических, нейрофизиологических и биохимических показателей у пациентов со СМА осуществляли до инициации ГТ и через 6, 12, 18 и 24 мес после её проведения.

К моменту завершения набора материала в исследование (март 2025 г.) из 35 пациентов 30 детей находились под наблюдением в течение минимум 12 мес, 23 ребёнка — в течение 18 мес, 12 детей — в течение 24 мес после проведения ГТ ОА. Такое распределение детей по времени наблюдения в нашем исследовании связано с тем, что неонатальный скрининг на СМА стартовал с 1 января 2023 г. и дети со СМА-ПС включались по мере их выявления при молекулярно-генетической диагностике.

Статистический анализ проводили с использованием программы «StatTech v. 4.6.1» («Статтех»). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала ($ДИ$), медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1 ; Q_3], минимума (min) и максимума (max). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%).

В связи с тем, что значения большинства показателей не подчинялись нормальному распределению, для анализа данных применяли непараметрические методы статистического анализа. Сравнение процентных долей при анализе четырёхпольных таблиц сопряжённости выполняли с помощью точного критерия Фишера. Сравнение двух групп по количественному показателю осуществляли с помощью U -критерия Манна–Уитни, сравнение трех и более групп — с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении количественных показателей в двух связанных группах использовали критерий Вилкоксона. Для сравнения 3 и более связанных групп применяли однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическую значимость изменений показателя в динамике оценивали с помощью критерия F Фишера. Апостериорный анализ проводили с помощью парного t -критерия Стьюдента с поправкой Холма. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение пациентов по полу составило: 20 (57,1%) мальчиков и 15 (42,9%) девочек. Гендерное соотношение не имело значимых различий ($p = 0,527$). У большинства пациентов — 31 (88,6%) было 3 копии гена *SMN2*, у 4 (11,4%) детей — 2 копии.

Все дети, включённые в исследование на момент рождения, имели гестационный возраст 37–40 нед беременности, не имели отягощённого перинатального анамнеза: оценка по шкале Апгар при рождении — 8 баллов и выше; вес — 2400 г и более; дети не имели признаков асфиксии и гипоксии, видимых пороков развития; не требовали перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, экстренного или планового хирургического лечения в раннем возрасте.

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

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

Все пациенты, получившие генную терапию на ПС болезни, при катamnестическом наблюдении демонстрировали достижение всех основных двигательных навыков в соответствии с критериями ВОЗ, причём абсолютное большинство пациентов сформировали их в нормативные временные сроки. Только 1 (3,3%) ребёнок стал сидеть самостоятельно без поддержки и стоять самостоятельно позднее возрастных критериев — в 10 и 18 мес соответственно, а ещё 2 (6,6%) ребёнка стали «ходить самостоятельно» позднее возрастных критериев — в 20 и 21 мес соответственно.

При оценке пациентов перед стартом ГТ медиана значений по шкале HINE-2 составила 4,00 балла (2,00–4,50), min — 1,00, max — 19,00. Все дети, которые в процессе наблюдения достигли возраста самостоятельного хождения в соответствии с критериями ВОЗ (23 ребёнка), имели максимальное значение в 26 баллов по шкале HINE-2 к возрасту 18 мес (рис. 1). Медиана значений по шкале CHOP-INTEND перед стартом терапии ОА составила 57 баллов [54,00; 61,00], min — 47,00, max — 64,00. Через 6 мес после ГТ все пациенты достигли максимального значения 64 балла (рис. 1).

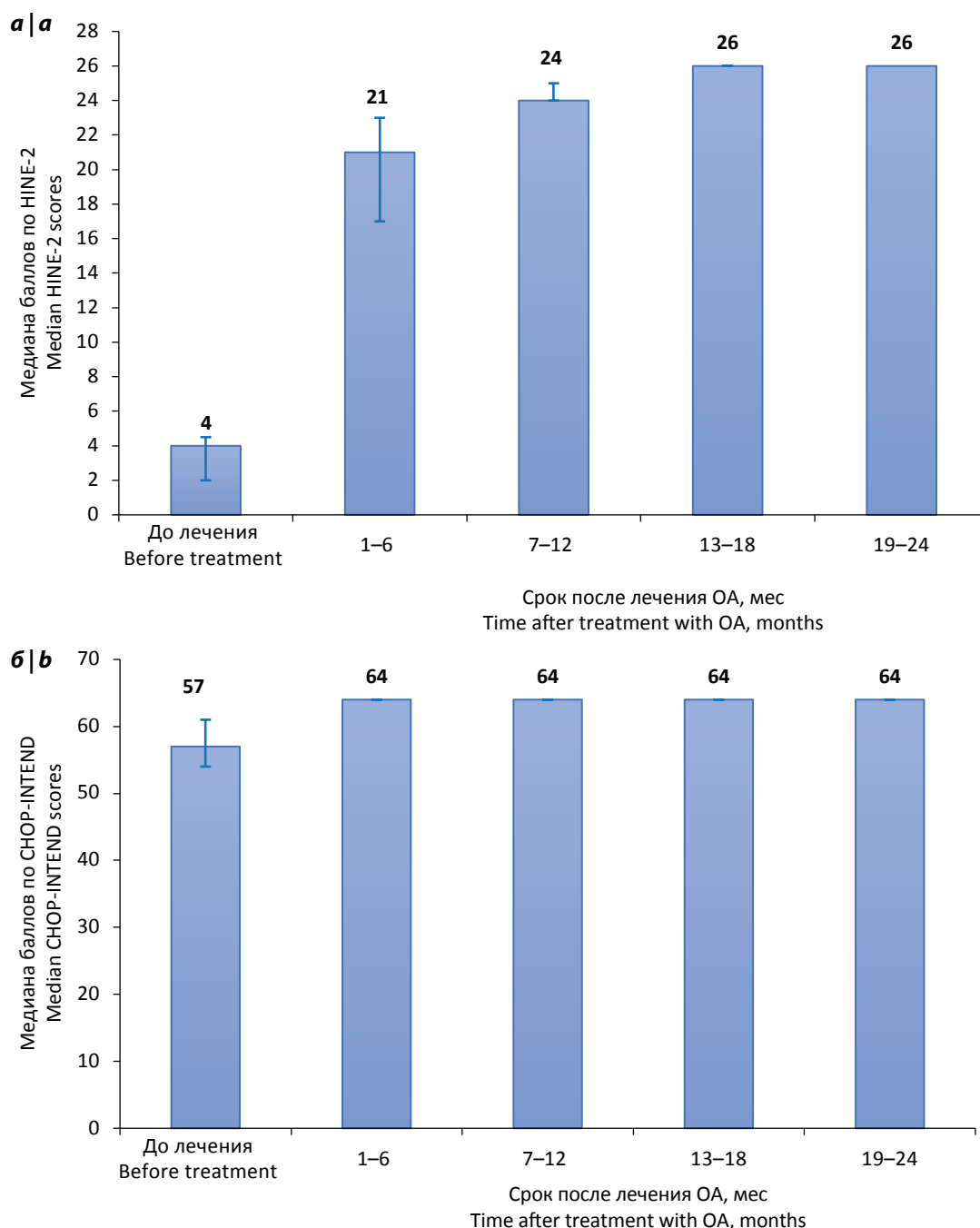


Рис. 1. Изменение оценки по шкале HINE-2 (а) и CHOP-INTEND (б) у пациентов со СМА-ПС в течение 2-летнего наблюдения после ГТ.

Fig. 1. The change in the HINE-2 (a) and CHOP-INTEND (b) scores in presymptomatic patients during a 2-years following-up after gene therapy.

Таким образом, пациенты со СМА-ПС как до, так и после ГТ не имели нарушений моторного развития и сформировали двигательные навыки в соответствии с возрастными нормами, не отличаясь от детей без неврологической патологии. Применение ГТ на ПС заболевания позволяет у большинства пациентов предупредить развитие симптомов СМА.

Амплитуда, площадь и латентность 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 со СМА-ПС представлены на **рис. 2**. У пациентов через 13–24 мес после ГТ было отмечено повышение основных показателей ЭНМГ: медианы амплитуда М-ответа — с 5,0 [4,3; 5,3] до 6,25 [5,20; 6,85] мВ; медианы площади М-ответа — с 8,90 [7,8; 10,1] до 11,60 [10,68; 13,22] мс × мВ; медианы СРВ — с 33,6 [32,4; 38,1] до 55,2 [52,8; 57,6] м/с.

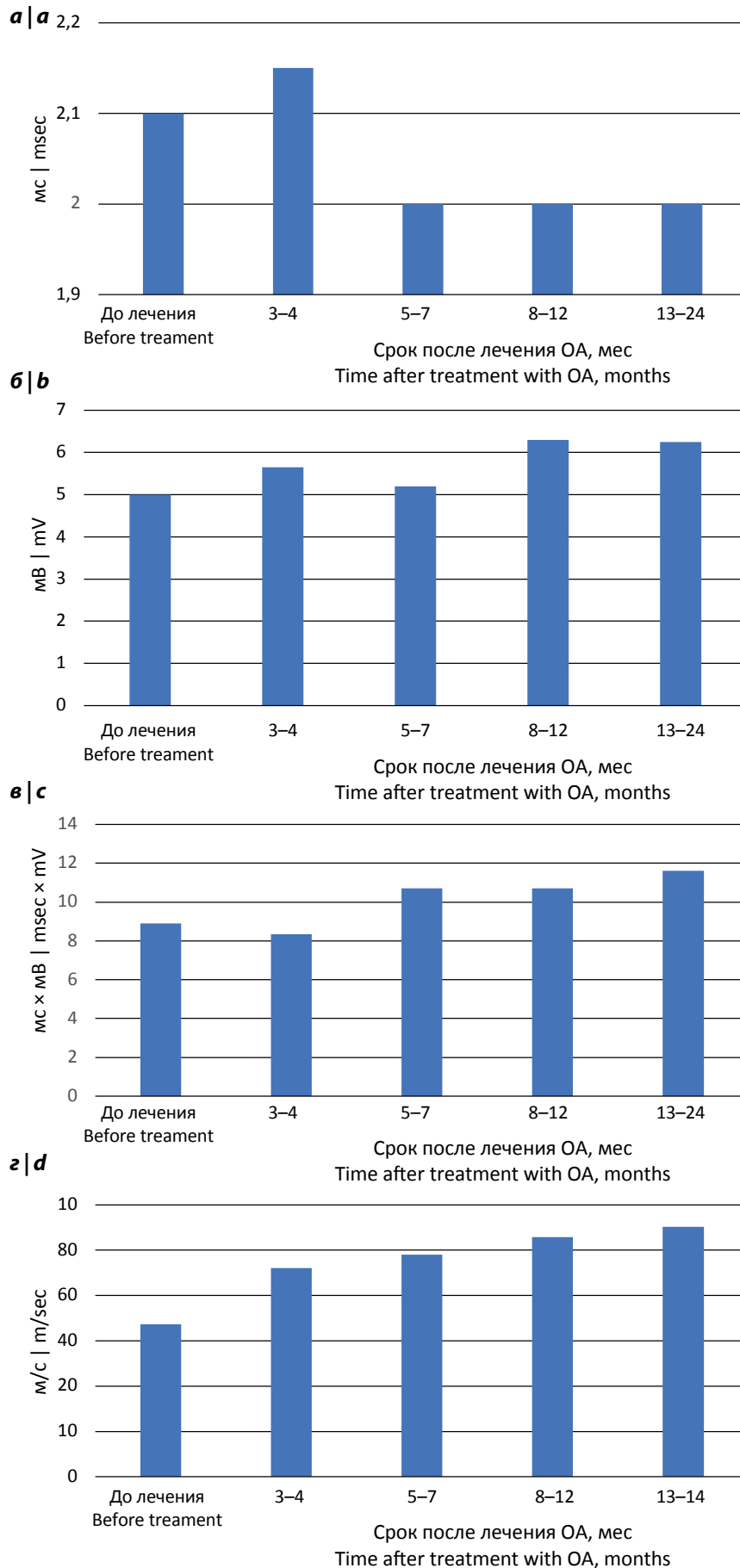


Рис. 2. Динамика основных параметров ЭНМГ: латентности М-ответа (а), амплитуды М-ответа (б), площади М-ответа (в), СРВ (г) пациентов со СМА-ПС в течение 2 лет после проведения ГТ ОА.

Fig. 2. Dynamics of the main parameters of ENMG: latency of the compound muscle action potential (CMAP) (a), amplitude of the CMAP (b), area of the CMAP (c), nerve conduction velocity (d) in SMA patients at the presymptomatic stage within 2 years after gene therapy with onasemnogen abeparvovek.

Таблица 1. Изменения значений амплитуды М-ответа и СРВ при исследовании локтевого нерва у пациентов со СМА-ПС на фоне ГТ при 2-летнем катамнестическом наблюдении в сравнении с результатами здоровых обследуемых аналогичного возраста

Table 1. Changes in the amplitude of the CMAP and in the rate of nerve conduction velocity during ulnar nerve examination in patients with SMA at the presymptomatic stage on the background of gene therapy with 2 years of follow-up compared with the results of healthy subjects of the same age

Показатель Parameter	Группа Group	До лечения Before treatment	Срок после лечения ОА, мес Time after treatment with OA, months		
			1–6	7–12	13–24
Амплитуда М-ответа, мВ Amplitude of the CMAP, mV	СМА-ПС SMA at the presymptomatic stage	5.0 [4.3; 5.3]	5.7 [5.2; 5.8]	5.2 [4.3; 7.3]	6.05 [5.20; 6.90]
	Здоровые сверстники Healthy peers	5.2 [4.2; 5.8]	5.2 [4.2; 5.8]	5.85 [5.53; 7.25]	6.5 [6.0; 6.9]
<i>p</i>		0.466	0.558	0.106	0.500
СРВ, м/с Nerve conduction velocity, m/sec	СМА-ПС SMA at the presymptomatic stage	33.60 [32.40; 38.10]	46.0 [38.60; 46.70]	48.9 [46.10; 53.60]	53.15 [52.15; 56.82]
	Здоровые сверстники Healthy peers	37.2 [33.5; 41.3]	37.2 [33.5; 41.3]	46.85 [45.82; 52.38]	53.3 [50.9; 55.3]
<i>p</i>		0.110	0.044	0.497	0.354

Таблица 2. Уровни лёгких и тяжёлых цепей НФ в сыворотке крови у детей со СМА-ПС до и через 3–6, 7–12 и 13–24 мес после ГТ

Table 2. Serum levels of light and heavy NF chains in children with SMA at the presymptomatic stage before and after 3–6, 7–12, and 13–24 months after gene therapy

Цепи НФ NF chains	<i>M ± SD</i>	95% ДИ (95% CI)	<i>n</i>	Min	Max	Процентиль Percentile						
						5	10	25	50	75	90	95
До терапии ОА Before therapy with onasemnogen aberparvovek (OA)												
Тяжёлые Heavy	29.47 ± 53.8	4.98–53.96	35	6.0	241.9	6.0	6.0	6.0	12.0	16.0	69.2	97.35
Через 3–6 мес после терапии ОА 3–6 months after therapy with OA												
Лёгкие Light	7.32 ± 2.87	5.49–9.14	12	5.0	15.5	5.55	6.0	6.0	6.0	7.25	9.68	12.4
Тяжёлые Heavy	14.73 ± 19.19	2.54–26.93	12	6.0	74.8	6.0	6.0	6.0	10.0	12.5	14.0	41.36
Через 7–12 мес после терапии ОА 7–12 months after therapy with OA												
Лёгкие Light	5.46 ± 1.28	4.73–6.2	14	1.5	7.0	3.77	5.0	5.0	6.0	6.0	6.0	6.35
Тяжёлые Heavy	15.95 ± 17.34	5.94–25.97	14	6.0	61.40	6.00	6.00	6.75	10.00	11.75	39.87	54.61
Через 13–24 мес после терапии ОА 13–24 months after therapy with OA												
Лёгкие Light	5.38 ± 1.21	4.69–6.09	14	1.50	6.00	3.77	5.00	5.00	6.0	6.0	6.0	6.0
Тяжёлые Heavy	10.42 ± 4.01	8.11–12.75	14	6.00	20.00	6.00	6.00	6.75	10.0	11.75	14.70	16.75

При сравнении основных параметров ЭНМГ (амплитуды М-ответа и СРВ по локтевому нерву) у пациентов со СМА-ПС с данными возрастной нормы, полученными при исследовании здоровых детей [7], достоверных отличий не было получено ни до старта терапии, ни в течение 2-летнего катамнестического наблюдения (табл. 1).

Таким образом, применение ГТ на ПС заболевания позволяет у большинства пациентов сохранять значения ЭНМГ-параметров в рамках возрастной нормы.

Полученные данные уровней лёгких и тяжёлых цепей НФ в сыворотке крови у детей со СМА-ПС

до и через 3–6, 7–12 и 13–24 мес после ГТ не подчинялись нормальному распределению и описывались при помощи значений медианы, процентилей, минимума и максимума. Результаты представлены в табл. 2.

Был проведён сравнительный анализ уровней лёгких и тяжёлых цепей НФ в сыворотке крови пациентов со СМА-ПС в динамике через 3–6, 7–12 и 13–24 мес после ГТ. Отмечено достоверное ($p < 0,01$) снижение уровней лёгких цепей НФ в сыворотке крови через 3–6 мес после ГТ (6,0 [6,00; 7,25]) по сравнению с уровнями лёгких цепей НФ до лечения (6,0 [6,00; 31,43]) за счёт уменьшения интерквартильных размахов при

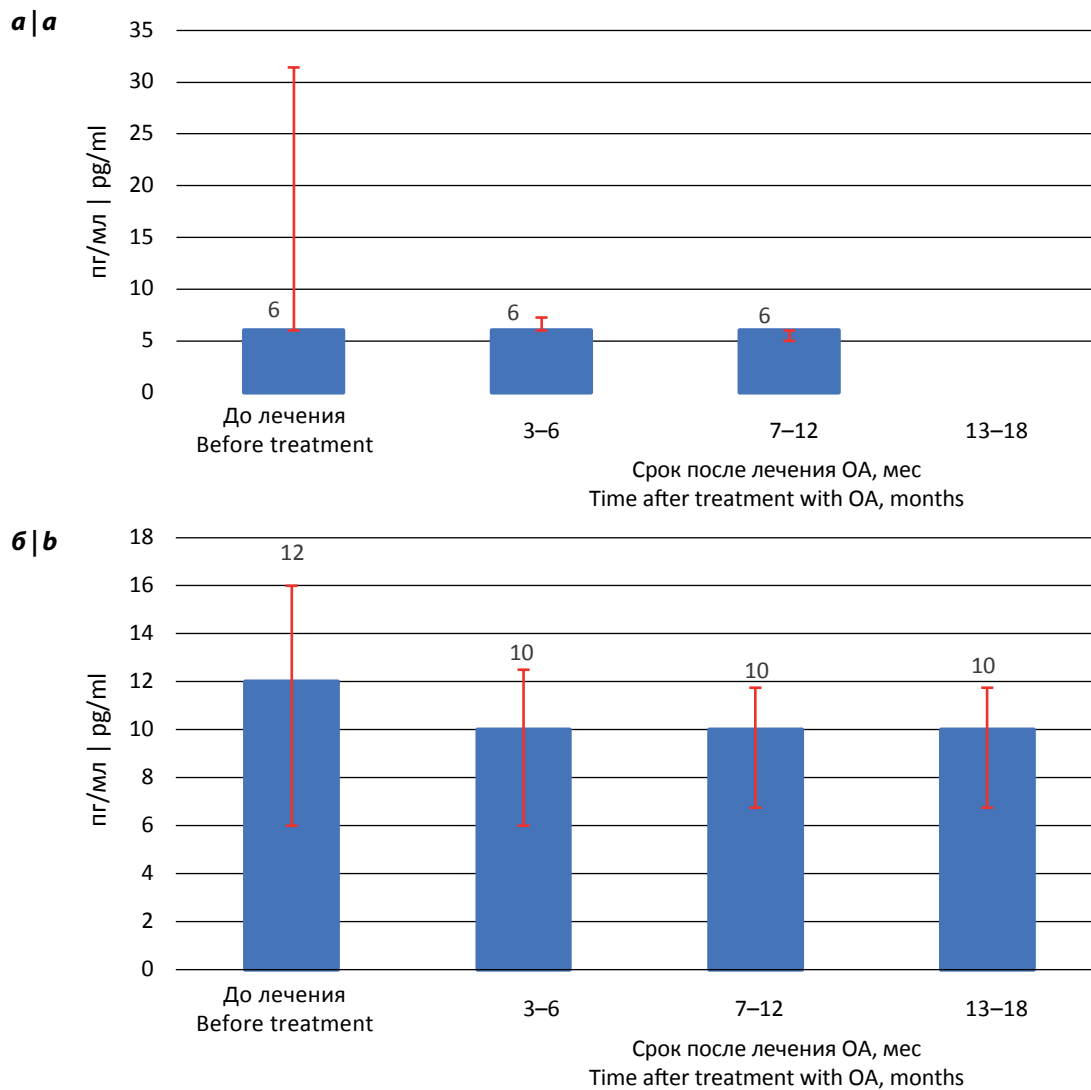


Рис. 3. Динамика уровней лёгких (а) и тяжёлых (б) цепей НФ в сыворотке крови у детей со СМА-ПС до и после ГТ (Me [Q₁; Q₃]).

Fig. 3. Trend in light (a) and heavy (b) NF chain levels in blood serum in SMA children at the presymptomatic stage before and after gene therapy (Me [Q₁; Q₃]).

одинаковом уровне медианы (рис. 3). Через 7–12 и 13–24 мес после ГТ продолжалось снижение интерквартильных размахов при сохранении прежнего уровня медианы. Через 3–6 мес после введения ОА было выявлено снижение уровней тяжёлых цепей НФ и в дальнейшем, через 7–12 и 13–24 мес, — плавное снижение медианы при уменьшении интерквартильных размахов.

При проведении сравнительного анализа уровней лёгких и тяжёлых цепей НФ в сыворотке крови пациентов со СМА-ПС до ГТ и 76 неврологически здоровых детей в возрасте 0–24 мес (данные получены в исследовании [8]) показано, что уровень лёгких цепей НФ при СМА-ПС был достоверно выше — 6,00 [6,00; 31,43] и 4,00 [2,50; 9,57] пг/мл ($p < 0,001$). Уровень тяжёлых цепей НФ при сравнении пациентов со СМА-ПС до ГТ со здоровыми сверстниками достоверно не отличался: 12,00 [6,00; 16,00] и 8,70 [5,80; 12,00] пг/мл ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ уровней лёгких и тяжёлых цепей НФ в сыворотке крови между пациентами со СМА-ПС и здоровыми детьми аналогичного возраста в динамике через 3–6, 7–12 и 13–24 мес после ГТ не выявил достоверных различий, что свидетельствует о замедлении процессов нейродегенерации либо о полном их прекращении (рис. 4).

Обсуждение

Проведение патогенетической терапии любого наследственного заболевания на досимптомной стадии наиболее эффективно. Включение СМА в программу неонатального скрининга в России позволило для части пациентов начать патогенетическую, в том числе генную, терапию ещё на ПС заболевания. В связи с этим целью нашего исследования было оценить эффективность ГТ у детей со СМА-ПС на основе изучения моторного развития, определения параметров

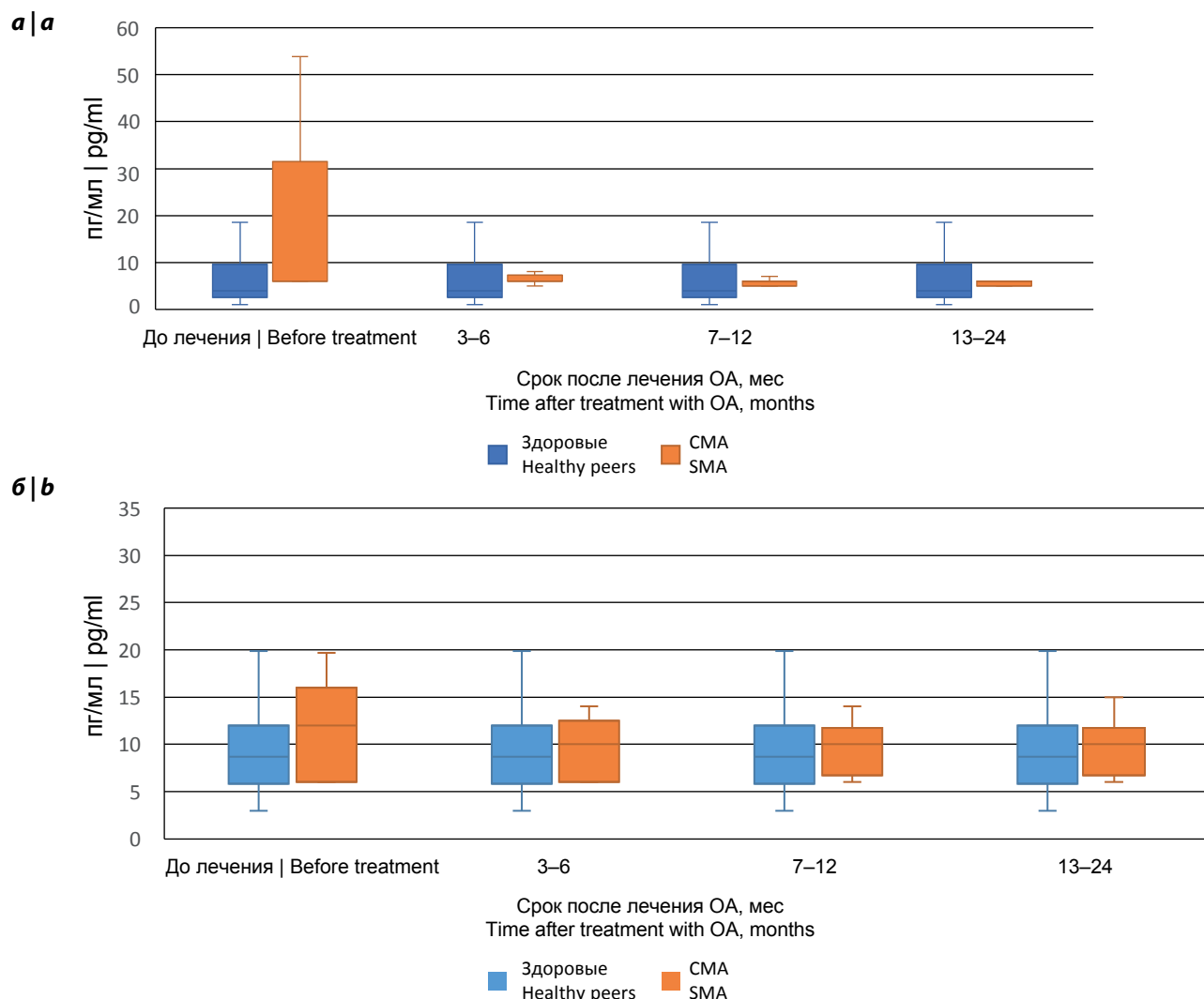


Рис. 4. Динамика уровней лёгких (а) и тяжёлых (б) цепей НФ у детей без неврологической патологии и пациентов со СМА-ПС после ГТ.

Fig. 4. Trend in light (a) and heavy (b) NF chain levels in children without neurological pathology and SMA patients at a presymptomatic stage after gene therapy.

ЭНМГ и уровней лёгких и тяжёлых цепей НФ в сыворотке крови как до начала лечения, так и в рамках 2-летнего катамнестического наблюдения после лечения.

Дети со СМА-ПС на момент ГТ ОА не имели клинических симптомов болезни, средний возраст составил $2,00 \pm 0,94$ мес (95% ДИ 1,68–2,32). Необходимо подчеркнуть, что проведённое нами исследование представляет собой наиболее крупный массив данных из одного Центра, продолжительностью до 24 мес наблюдения в катамнезе.

У пациентов со СМА-ПС на фоне ГТ максимальное количество баллов по шкале CHOP-INTEND было достигнуто к 6 мес жизни, по шкале HINE-2 — к 13–18 мес жизни, при этом темпы двигательного развития соответствовали нормативным критериям ВОЗ. Данные нашей работы полностью согласуются с результатами ранее проведённых зарубежных исследований.

Так, в исследовании SPR1NT у пациентов со СМА-ПС с 3 копиями гена *SMN2* из 15 детей, получавших генную терапию, 14 могли стоять без поддержки и 11 могли ходить самостоятельно по нормативам ВОЗ [9]. При дальнейшем наблюдении было показано, что дети, не достигшие двигательных навыков по возрасту, в более старшем возрасте овладевали этими навыками.

В исследовании SPR1NT все 14 пациентов со СМА-ПС с 2 копиями гена *SMN2* овладели навыком самостоятельного сидения и 11 (79%) из них достигли этого двигательного рубежа в пределах нормального периода развития, установленного ВОЗ [10]; 11 (79%) из 14 детей со СМА-ПС могли стоять без опоры и 7 (50%) из них достигли этого навыка в рамках нормального моторного развития по ВОЗ. Десять (71%) из 14 детей ходили самостоятельно и 6 (43%) сделали это в рамках нормативов ВОЗ.

Результаты, опубликованные J.W. Day и соавт., I. Desguerre и соавт., С. Weiß и соавт., свидетельствуют о том, что на фоне проведения патогенетической терапии у детей со СМА-ПС, верифицированных при неонатальном скрининге, как с тремя, так и с двумя копиями гена *SMN2* средний возраст достижения первых моторных навыков был меньше по сравнению с пациентами со СМА I типа [11–13]. Кроме того, среди пациентов со СМА-ПС значительно большая доля детей достигала основных этапов двигательного развития в рамках нормативов ВОЗ. Все представленные выше результаты неоспоримо указывают на необходимость раннего выявления заболевания и своевременного лечения пациентов со СМА как с 2, так и с 3 копиями гена *SMN2*. Исходные показатели и среднее общее увеличение показателей по шкале HINE-2, полученные в исследовании I. Desguerre и соавт., были значительно выше у пациентов со СМА-ПС по сравнению с детьми со СМА I типа.

В исследовании SPiNT также анализировались пациенты со СМА-ПС с 2 копиями гена *SMN2*. У таких детей исходная оценка по шкале CHOP-INTEND составляла $46,1 \pm 8,8$ балла и быстро повышалась после инфузии ОА [10]. Увеличение оценки по шкале CHOP-INTEND через 1 мес после лечения составило $3,9 \pm 8,3$ балла. В возрасте 3 мес значение по шкале CHOP-INTEND увеличилось на $11,2 \pm 8,8$ балла и в возрасте 6 мес оценка по шкале CHOP-INTEND составила 60 (51–64) баллов. Все 14 детей со СМА-ПС в исследовании SPiNT с 2 копиями гена *SMN2* достигли показателя CHOP-INTEND, как минимум, 58 баллов к 18 мес [10]. Безусловно, сравнивать напрямую эти данные с результатами нашего исследования нельзя, т. к. у нас преобладали дети со СМА-ПС с 3 копиями гена *SMN2*, но общая тенденция совпадает.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что применение ГТ ОА у пациентов со СМА-ПС привело к достижению основных этапов двигательного развития в соответствии с нормативами ВОЗ.

При проведении ЭНМГ параметры М-ответа и СРВ в нашей когорте пациентов со СМА-ПС 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 всех пациентов.

В исследовании NURTURE у пациентов со СМА-ПС, получавших нусинерсен, 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* ($3,11 \pm 1,12$ мВ) по сравнению с пациентами с 2 копиями ($2,69 \pm 1,52$ мВ) [14]. При катamnестическом наблюдении у детей с 2 копиями гена *SMN2* ($n = 5$) к 1849-му дню после старта

терапии препаратом нусинерсен средняя амплитуда М-ответа составила $4,52 \pm 2,20$ мВ (среднее изменение от исходного уровня — $2,32 \pm 1,93$ мВ). У детей с 3 копиями гена *SMN2* ($n = 10$) на 1373-й день после начала лечения среднее значение амплитуды М-ответа составило $8,17 \pm 2,96$ мВ (среднее изменение от исходного уровня — $5,06 \pm 3,13$ мВ) [15]. Поскольку в нашем исследовании пациенты со СМА-ПС имели в подавляющем большинстве 3 копии гена *SMN2*, нам не удалось провести статистически значимого сравнения показателей ЭНМГ в зависимости от числа копий гена *SMN2*.

Параметры М-ответа при СМА хорошо коррелируют с двигательной функцией, и их определение в динамике может иметь потенциальную ценность в качестве инструментального маркера заболевания. Таким образом, определение максимальной амплитуды М-ответа при ЭНМГ является легко выполнимым, валидным и надёжным показателем конечного результата при СМА для использования в клинических исследованиях и реальной практике в педиатрии.

До проведения лечения в нашем исследовании у пациентов со СМА-ПС в сравнении с показателями детей без неврологической патологии достоверно выше был только уровень лёгких цепей НФ в сыворотке крови ($p < 0,001$). Уже через 3–6 мес после ГТ уровень лёгких цепей НФ в сыворотке крови снижался у детей со СМА-ПС и не отличался от результатов детей без неврологической патологии, что сохранялось при тестировании через 7–12 и 13–24 мес.

Сходная тенденция была отмечена в исследовании пациентов со СМА-ПС при тестировании тяжёлых цепей НФ в сыворотке крови и ликворе на фоне лечения нусинерсеном [14]. Исходные уровни тяжёлых цепей НФ были выше у пациентов с 2 копиями гена *SMN2* по сравнению с пациентами с 3 копиями ($p = 0,0050$ в сыворотке крови и $p = 0,0020$ в ликворе). Уровень тяжёлых цепей НФ у пациентов со СМА-ПС быстро снижался на фоне лечения нусинерсеном и затем стабилизировался. Аналогичная тенденция значений тяжёлых цепей НФ наблюдалась в ликворе.

Высокие значения уровня НФ в сыворотке крови до лечения и их быстрое снижение на фоне патогенетической терапии детей со СМА следует рассматривать как маркер эффективности терапии, поскольку увеличение уровней НФ происходит уже на ПС, ещё до появления клинической симптоматики и изменений на ЭНМГ.

Ограничения исследования. Наблюдение за пациентами осуществлялось в условиях реальной клинической практики из-за чего часть пациентов не всегда строго придерживалась графика контрольных осмотров. Продолжительность наблюдения не у всех пациентов со СМА-ПС соответствовала 2 годам. Это связано с тем, что неонатальный скрининг на СМА стартовал в России с января 2023 г. и дети на ПС болезни включались по мере их выявления при молекулярно-генетической диагностике. Таким образом,

к моменту завершения набора материала в исследование (март 2025 г.) из всех 35 пациентов со СМА-ПС 30 детей находились под наблюдением в течение минимум 12 мес, 23 детей — в течение 18 мес, 12 детей — в течение 24 мес после ГТ ОА.

Заключение

Пациенты со СМА-ПС в нашем исследовании как до, так и после ГТ имели моторное развитие в соответствии с возрастными нормами и достоверно не отличались от детей без неврологической патологии. При сравнительном анализе показателей ЭНМГ детей со СМА и группы здоровых детей установлено, что у пациентов со СМА-ПС на фоне ГТ статистически значимых различий не получено. Применение ОА

у пациентов со СМА-ПС приводило к значимому снижению уровня лёгких цепей НФ в сыворотке крови. Максимальное снижение показателей НФ отмечалось через 3–6 мес после ГТ.

Таким образом, применение ГТ на ПС позволило у большинства пациентов предупредить развитие симптомов СМА.

Наши данные подтверждают результаты других исследований о том, что пациенты, выявленные с помощью неонатального скрининга и получившие патогенетическое лечение в раннем возрасте, имеют более высокие исходные значения моторного развития и в целом демонстрируют более значительные улучшения [9, 16, 17].

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1–5, 10–17 см. REFERENCES)

- Петрухин А.С. Развитие нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. Методика исследования. Синдромы поражения. В кн.: *Детская неврология. Том 1*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 199–221.
- 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>
- 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>
- 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)
- Schroth M.K., Deans J., Bharucha Goebel D.X., Burnette W.B., Darras B.T., Elsheikh B.H., et al. Spinal muscular atrophy update in best practices: recommendations for treatment considerations. *Neurol. Clin. Pract*. 2025; 15(1): e200374. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000200374>
- Al-Zaidy S.A., Kolb S.J., Lowes L., Alfano L.N., Shell R., Church K.R., et al. AVXS-101 (Onasemnogene Apeparovvec) 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>
- Kirschner J., Bernert G., Butoianu N., De Waele L., Fattal-Valevski A., Haberlova J., et al. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2024; 51: 73–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2024.06.001>
- Petrukhin A.S. Development of the nervous system in newborns and young children. Research methodology. Lesion syndromes. In: *Pediatric Neurology. Volume 1 [Detskaya neurologiya. Tom 1]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 199–221. (in Russian)
- 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)
- Fisenko D.A., Kuzenkova L.M., Kurenkov A.L., Semikina E.L., Uvakina E.V., Chernikov V.V., et al. Trend in blood serum levels of light and heavy chains of neurofilaments in infants with spinal muscular atrophy against background of the use of gene therapy. *Nevrologicheskii zhurnal imeni L.O. Badalyana*. 2025; 6(1): 26–36. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2025-6-1-26-36> <https://elibrary.ru/usswzn> (in Russian)
- Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F., Saito K., Mendell J.R., Servais L., et al. Onasemnogene abeparovvec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPRINT trial. *Nat. Med*. 2022; 28(7): 1390–7. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01867-3>
- Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F., Saito K., Mendell J.R., Servais L., et al. Onasemnogene abeparovvec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPRINT trial. *Nat. Med*. 2022; 28(7): 1381–9. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01866-4>
- Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A., Connolly A.M., Crawford T.O., Darras B.T., et al. Onasemnogene abeparovvec 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. *Lancet Neurol*. 2021; 20(4): 284–93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00001-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00001-6)
- Desguerre I., Barrois R., Audic F., Barnerias C., Chabrol B., Davion J.B., et al. Real-world multidisciplinary outcomes of onasemnogene abeparovvec monotherapy in patients with spinal muscular atrophy type 1: experience of the French cohort in the first three years of treatment. *Orphanet J. Rare Dis*. 2024; 19(1): 344. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03326-3>
- Weiß C., Becker L.L., Friese J., Blaschek A., Hahn A., Illsinger S., et al. Efficacy and safety of gene therapy with onasemnogene abeparovvec in children with spinal muscular atrophy in the D-A-CH-region: a population-based observational study. *Lancet Reg. Health Eur*. 2024; 47: 101092. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101092>
- 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>
- 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>

16. Servais L., Day J.W., De Vivo D.C., Kirschner J., Mercuri E., Muntoni F., et al. Real-world outcomes in patients with spinal muscular atrophy treated with Onasemnogene Aporparovoc monotherapy: findings from the RESTORE registry. *J. Neuromuscul. Dis.* 2024; 11(2): 425–42. <https://doi.org/10.3233/JND-230122>
17. Kariyawasam D.S., D’Silva A.M., Sampaio H., Briggs N., Herbert K., Wiley V., et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Australia: a non-randomised cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2023; 7(3): 159–70. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00342-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00342-X)

Сведения об авторах

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор мед. наук, профессор, начальник центра детской психоневрологии, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия; Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119435, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Куренков Алексей Львович, доктор мед. наук, зав. лаб. нервных болезней, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

Увакина Евгения Владимировна, канд. мед. наук, зав. отделением психоневрологии и нейрореабилитации, заместитель директора по научной работе, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>

Фисенко Дарья Андреевна, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7893-1863>

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

Семикина Елена Леонидовна, доктор мед. наук, зав. лабораторным отделом, гл. науч. сотр., врач лабораторной диагностики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>

Попович София Георгиевна, врач-невролог, мл. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9697-500X>

Бурсагова Белла Ибрагимовна, канд. мед. наук, врач-невролог, ст. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>

Глоба Оксана Валерьевна, канд. мед. наук, врач-невролог, ст. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6084-4892>

Андреев Наталья Владимировна, канд. мед. наук, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-2227-7069>

Абдуллаева Луизат Муслимовна, врач-невролог, мл. науч. сотр. лаб. детских редких наследственных болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>

Курова Юлия Александровна, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-3712-974X>

Адалимова Надежда Сергеевна, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-8978-6833>

Николенко Дарья Сергеевна, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-4368-432X>

Лялина Анастасия Андреевна, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>

Комарова Ольга Викторовна, доктор мед. наук, первый зам. директора, и.о. руководителя Института подготовки медицинских кадров, врач-нефролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7609-0936>

Information about the authors

Lyudmila M. Kuzenkova, DSc (Medicine), professor, Head, Center for child neuropsychiatry and neurorehabilitation, neurologist, National Medical Research Center for Children’s Health, Moscow, 119991, Russian Federation; N.F. Filatov Clinical Institute of Children’s Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119435, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Aleksey L. Kurenkov, DSc (Medicine), Head, Laboratory of nervous diseases, neurologist, National Medical Research Center for Children’s Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

Eugeniya V. Uvakina, PhD (Medicine), Head, Department of neuropsychiatry and neurorehabilitation, neurologist, National Medical Research Center for Children’s Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>

Daria A. Fisenko, neurologist, 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

Vladislav V. Chernikov, PhD (Medicine), Head, Department of diagnostics and rehabilitation treatment, Head, Methodological accreditation and simulation center, National Medical Research Center for Children’s Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

Elena L. Semikina, DSc (Medicine), Head, Laboratory department, chief researcher, doctor of laboratory diagnostics, National Medical Research Center for Children’s Health, Moscow, 119991, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>

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

Bella I. Bursagova, PhD (Medicine), neurologist, Department of neuropsychiatry and neurorehabilitation, National Medical Research Center for Children’s Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>

Oxana V. Globa, PhD (Medicine), senior researcher, neurologist, Department of neuropsychiatry and neurorehabilitation, National Medical Research Center for Children’s Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6084-4892>

- Natalya V. Andreenko**, PhD (Medicine), neurologis, Department of neuropsychiatry and neurorehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0007-2227-7069>
- Luizat M. Abdullaeva**, junior researcher, neurologist, Department of neuropsychiatry and neurorehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>
- Julia A. Kurova**, neurologist, Department of neuropsychiatry and neurorehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0006-3712-974X>
- Nadezhda S. Adalimova**, neurologist, Department of neuropsychiatry and neurorehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0001-8978-6833>
- Daria S. Nikolenko**, neurologist, Department of neuropsychiatry and neurorehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0009-4368-432X>
- Anastasia A. Lyalina**, neurologist, Department of psychoneurology and neurorehabilitation of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>
- Olga V. Komarova**, DSc (Medicine), nephrologist, First deputy director, Acting head, Institute of Medical Personnel Training, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7609-0936>