

Информационные материалы

Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии (версия № 2)

Состав рабочей группы:

Артемяева Светлана Брониславовна, к.м.н., зав. неврологическим отделением Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российская Федерация;

Белоусова Елена Дмитриевна, проф., д.м.н., заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии педиатрии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российская Федерация;

Влодавец Дмитрий Владимирович, к.м.н., президент Ассоциации детских неврологов в области миологии НеоМио, руководитель Российского детского нервно-мышечного центра при Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российская Федерация;

Воронин Сергей Владимирович, к.м.н., главный врач ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе, Российская Федерация;

Глотов Андрей Сергеевич, д.б.н., заведующий отделом геномной медицины им. В.С. Баранова ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Российская Федерация;

Гузева Валентина Ивановна, проф., д.м.н., главный внештатный детский специалист Минздрава России по неврологии, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, член президиума Российского общества неврологов, Российская Федерация;

Джаксыбаева Алтыншаш Хайруллаевна, заведующая кафедрой неврологии НАО «Медицинский университет Астана», д.м.н., главный внештатный детский невролог МЗ Республики Казахстан, Республика Казахстан;

Жевнеронок Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры детской неврологии ГУО «Белорусская медицинская академия последиplomного образования», главный специалист Министерства здравоохранения Республики Беларусь по наследственным нервно-мышечным заболеваниям у детей; руководитель Отделения наследственных нервно-мышечных заболеваний Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя», Республика Беларусь;

Какаулина Виктория Сергеевна, врач-невролог центра орфанных и других редких заболеваний ГУЗ города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница», Российская Федерация;

Кузенкова Людмила Михайловна, проф., д.м.н., начальник Центра детской психоневрологии, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ НМИЦ здоровья детей; проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Российская Федерация;

Михайлова Светлана Витальевна, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Бадаляна педиатрического факультета, профессор кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета, зав. отделением медицинской

генетики Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российская Федерация;

Невмержицкая Кристина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, заведующая отделением неврологии ГАУЗ СО ОДКБ, Российская Федерация;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор института перинатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Российская Федерация;

Попович София Георгиевна, младший научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Российская Федерация;

Соснина Ирина Брониславовна, главный врач СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», главный внештатный детский специалист невролог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Российская Федерация;

Увакина Евгения Владимировна, младший научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Российская Федерация;

Щугарева Людмила Михайловна, д.м.н., профессор кафедры «Детская невропатология и нейрохирургия» СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, зав. отделением неврологии СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Российская Федерация

Consensus on Gene Replacement Therapy for the Treatment for Spinal Muscular Atrophy (Version N 2)

Members of the working group:

Svetlana B. Artemyeva, MD, PhD, Head of the Neurological department of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Yu.E. Veltishchev; Russian Federation;

Elena D. Belousova, MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of psychoneurology and epileptology of pediatrics, Research Clinical Institute of Pediatrics named after Yu.E. Veltishchev; Russian Federation;

Dmitry V. Vlodavets, MD, PhD, President of the Association of Pediatric Neurologists in the field of myology NeoMyo, Head of the Russian Children's Neuromuscular Center at the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Yu. E. Veltishchev; leading researcher, Department of psychoneurology and epileptology, Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Yu.E. Veltishchev; Associate Professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics named after L.O. Badalyan, Faculty of pediatrics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russian Federation;

Sergey V. Voronin, MD, PhD, chief physician of the Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, chief freelance specialist in medical genetics of the Ministry of Health of Russia in the Far Eastern Federal District, Russian Federation;

Andrey S. Glotov, MD, PhD, DSci., Head of the Department of genomic medicine named after V.S. Baranov of the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Russian Federation;

Valentina I. Guzeva, MD, PhD, DSci., Prof., chief freelance children's specialist of the Russian Ministry of Health in Neurology, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, member of the Presidium of the Russian Society of Neurologists, Russian Federation;

Altynshash K. Dzhasybaeva, MD, PhD, DSci., Head of the Department of neurology, Astana Medical University, chief freelance pediatric neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Republic of Kazakhstan;

Irina V. Zhevneronok, MD, PhD, Associate Professor of the Department of pediatric neurology of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, chief specialist of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on hereditary neuromuscular diseases in children; Head of the Department of hereditary neuromuscular diseases of the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Republic of Belarus;

Viktoria S. Kakaulina, neurologist, Center for Orphan and Other Rare Diseases, Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Russian Federation;

Lyudmila M. Kuzenkova, MD, PhD, DSci., Prof., Head of the Center for Child Psychoneurology, Head of the Department of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology of the National Medical Research Center for Children's Health; prof. of the Department of pediatrics and pediatric rheumatology of the Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation;

Svetlana V. Mikhailova, MD, PhD, DSci., Professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics named after Badalyan, Faculty of Pediatrics, Professor of the Department of general and medical genetics, Faculty of Medicine and Biology, Head of the Department of medical genetics of the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Federation;

Kristina S. Nevmerzhitskaya, MD, PhD, Assistant of the Department of nervous diseases, Ural State Medical University, Head of the Department of neurology, Sverdlovsk Region Clinical Hospital, Russian Federation;

Tatyana M. Pervunina, MD, PhD, DSci., Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics named after V.A. Almazov, Russian Federation;

Sofia G. Popovich, junior researcher, Department of psychoneurology and psychosomatic pathology, National Medical Research Center for Children's Health, Russian Federation;

Irina B. Sosnina, chief physician of the St. Petersburg Consultative and Diagnostic Center for Children, chief freelance children's specialist neurologist of the Committee on Health of St. Petersburg, Russian Federation;

Eugeniya V. Uvakina, junior researcher, Department of psychoneurology and psychosomatic pathology, National Medical Research Center for Children's Health, Russian Federation;

Lyudmila M. Shchugareva, MD, PhD, DSci., Professor of the Department of pediatric neuropathology and neurosurgery, North-Western State Medical University. I.I. Mechnikov, head of the Department of neurology, St. Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center for High Medical Technologies, Russian Federation

Проксимальная спинальная мышечная атрофия (СМА), обусловленная поражением 5 хромосомы (5q) — тяжёлое инвалидизирующее нервно-мышечное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Генетическая причина СМА — гомозиготные делеции или потеря функции в результате мутации в гене *SMN1* (survival motoneuron — выживаемость мотонейронов) [1]. Высокогомологичный резервный ген *SMN2* обеспечивает производство только 10% полноценного белка SMN. Имеются данные, что большее количество копий гена *SMN2* связано с более лёгкими фенотипами [2]. Распространённость проксимальной СМА составляет 1 случай на 6000–10 000 новорождённых [3].

Заболевание характеризуется дегенерацией мотонейронов, что приводит к прогрессирующей атрофии мышц, нарушениям глотания, дыхания [3].

Клинически СМА подразделяется на 5 типов в зависимости от возраста начала заболевания, тяжести фенотипических проявлений и степени достижения моторных навыков, которые впоследствии при прогрессировании заболевания могут быть утрачены [4].

СМА 1 типа возникает у 60% пациентов, при котором первые признаки заболевания появляются в возрасте до 6 мес, при СМА 2 типа (30% случаев) — в 6–18 мес, СМА 3 типа — в возрасте старше 18 мес, СМА 4 типа манифестирует во взрослом возрасте [5].

Выделяют также СМА 0 типа, при котором выраженная мышечная гипотония и резкое снижение двигательной активности, а также другие клинические проявления заболевания возникают внутриутробно и могут привести к гибели плода. Пациенты со СМА 1 типа нуждаются в дыхательной и нутритивной поддержке с необходимостью в проведении постоянной вентиляции лёгких к 2 годам жизни, и только 8% пациентов из них доживают до 20 мес [6, 7].

В последнее время достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении пациентов со СМА. Существуют различные болезнь-модифицирующие препараты, способные улучшить прогноз пациентов. Патогенетическая терапия, влияющая на увеличение продукции белка за счёт модификации сплайсинга гена *SMN2*, должна применяться пожизненно. К ней относятся нусинерсен — антисмысловый олигонуклеотид, вводимый интратекально, и ридиплам, относящийся к малым молекулам, применяемый перорально [8].

Альтернативным вариантом лечения СМА является генозаместительная терапия, применяемая однократно, — препарат онасемноген абепарвовек (ОА). Механизм действия данного вида терапии основан на введении функциональной копии гена, что приводит к замещению функции дефектного гена *SMN1* и восстановлению продукции белка SMN [9].

С 2023 г. в России проводится расширенный неонатальный скрининг, включающий выявление пациентов со СМА на доклинической стадии [10]. Проведение данного метода диагностики позволяет снизить младенческую смертность, улучшить прогноз и качество жизни пациентов с наследственными заболеваниями. Вопрос выбора оптимального лекарственного средства для назначения у пациентов со СМА, в том числе выявленных в ходе неонатального скрининга, является важным и требующим комплексной врачебной оценки с точки зрения эффективности и безопасности, а также переносимости. Настоящий согласительный документ содержит консолидированное мнение ведущих экспертов в области СМА по применению генозаместительной терапии в клинической практике.

На сегодняшний день препарат ОА входит в перечень лекарственных средств фонда «Круг Добра» для лечения пациентов со СМА.

1. Категории детей с критериями назначения лекарственного препарата ОА (торговое наименование Золгенсма®)

В настоящее время фондом «Круг Добра» приняты следующие критерии применения лекарственного препарата ОА:

I. Пациенты, ранее не получавшие иных методов патогенетического лечения:

1) пациенты с генетически подтверждённым диагнозом СМА I типа (с биаллельными мутациями в гене *SMN1*);

2) пациенты с генетически подтверждённым диагнозом других типов СМА (с биаллельными мутациями в гене *SMN1*) и не более чем с 3 копиями гена *SMN2*.

Условия:

- препарат назначается по решению врачебной комиссии медицинской организации;

- необходимо заключение одного из четырех федеральных центров, имеющих опыт генозаместительной терапии (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, РДКБ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России);

- готовность законных представителей отказаться от другого вида патогенетической терапии после применения генозаместительной терапии.

II. Пациенты, ранее получавшие иные виды патогенетического лечения:

1) пациенты с генетически подтверждённым диагнозом СМА I типа (с биаллельными мутациями в гене *SMN1*);

2) пациенты с другими типами СМА и не более чем с 3 копиями гена *SMN2*.

Условия:

- препарат назначается по решению врачебной комиссии медицинской организации, принятому на ос-

новании решения консилиума врачей с участием не менее 3 медицинских организаций, подведомственных федеральным органам исполнительной власти;

- готовность законных представителей отказаться от другого вида патогенетической терапии после применения генозаместительной терапии.

Критерии, ограничивающие применение препарата ОА:

- возраст более 2 лет;
- обнаружение антител к аденоассоциированному вирусу *AAV9* в титре выше 1 : 50;
- масса тела пациента более 13,5 кг;
- необходимость механической вентиляции лёгких более 16 ч в сутки в течение 14 дней подряд и более, вне периода инфекционных и иных острых заболеваний;
- наличие гастростомы или постоянного использования назогастрального зонда или отсутствие функции глотания.

При принятии решения по обеспечению детей ОА надо руководствоваться инструкцией к данному лекарственному препарату. Для детей в возрасте старше 2 лет и массой тела более 13,5 кг решение следует принимать индивидуально, с учётом решений федерального врачебного консилиума.

Консенсусное мнение

Следует расширить критерии применения препарата Золгенсма в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата (инструкцией). Эксперты рекомендуют удалить критерии возраста назначения препарата и расширить возможность применения генозаместительной терапии у пациентов со СМА с массой до 21 кг.

К ограничивающим критериям назначения препарата следует отнести отсутствие функции глотания, поскольку наличие гастростомы или назогастрального зонда не всегда коррелирует с тяжестью бульбарных нарушений.

Обоснование

Применение внутривенной формы генозаместительной терапии изучено у пациентов с симптомами СМА и пациентов с доклинической стадией заболевания в 5 клинических исследованиях: исследовании I фазы (START) [12], 3 исследованиях III фазы STRIVE (STRIVE-US [13], STRIVE-EU [14] и STRIVE-AP [15]), а также исследовании SPRINT [16, 17]. Помимо этого продолжается долгосрочное 15-летнее наблюдение за пациентами, завершившими участие в клинических исследованиях, а также запущен регистр пациентов по изучению пациентов, получивших генозаместительную терапию в реальной клинической практике (RESTORE [23]). В отличие от естественного течения заболевания, после однократной инфузии ОА отмечается быстрое развитие терапевтического эффекта, нарастающего в динамике, отмечается улучшение двигательной функции и увеличивается выживаемость пациентов со СМА.

2. Генозаместительная терапия может быть назначена пациентам с гомозиготной делецией гена *SMN1* без клинических проявлений, выявленным в ходе неонатального скрининга. У пациентов с 4 копиями гена *SMN2* без клинических проявлений, диагностированных в ходе неонатального скрининга, генозаместительная терапия может быть назначена при положительном коллегиальном решении экспертов из не менее чем 3 федеральных учреждений

Обоснование

Неонатальный скрининг СМА позволяет выявить заболевание до развития симптомов, в течение 1-й недели после рождения. В этом случае патогенетическая терапия может быть назначена до появления первых симптомов заболевания и принести наибольший эффект [18].

Безопасность и эффективность применения ОА была изучена в открытом многоцентровом исследовании III фазы SPRINT [16, 17] у пациентов с доклинической стадией СМА с биаллельной мутацией в гене *SMN1* и 2 ($n = 14$) или 3 ($n = 15$) копиями гена *SMN2* в возрасте до 6 нед. Оценка конечных точек проводилась для пациентов в группе с 2 копиями гена *SMN2* через 18 мес и через 24 мес для пациентов с 3 копиями гена *SMN2*.

Первичные конечные точки включали оценку возможности сидеть без поддержки ≥ 30 с (для пациентов с 2 копиями гена *SMN2*) и стоять без поддержки (для пациентов с 3 копиями гена *SMN2*). Также оценивались улучшение двигательной функции по шкале CHOP INTEND и безопасность терапии. Были получены следующие результаты: бессобытийная выживаемость (выживаемость без потребности в постоянной вентиляции лёгких) составила 100%, ни один из пациентов не нуждался в респираторной поддержке.

В группе пациентов с 2 копиями гена *SMN2* 14 (100%) пациентов в популяции ИТТ могли сидеть без поддержки ≥ 30 с, 11 (79%) пациентов могли стоять без поддержки (7 из них (50%) достигли этого навыка в пределах возрастной нормы), 9 (64%) пациентов могли самостоятельно пройти как минимум 5 шагов, у 14 (100%) пациентов средний балл по шкале CHOP-INTEND составил ≥ 58 баллов.

В группе пациентов с 3 копиями гена *SMN2* 15 (100%) пациентов смогли самостоятельно стоять (14 пациентов (93%) достигли этого навыка в пределах возрастной нормы), 14 (93%) пациентов смогли пройти как минимум 5 шагов (11 (73%) пациентов достигли этого навыка в пределах возрастной нормы).

Все 15 детей научились самостоятельно сидеть и стоять (большинство в пределах нормального референсного интервала ВОЗ), и ни одному из них не потребовалась респираторная поддержка.

В исследовании SPRINT подтвердился благоприятный профиль безопасности и хорошая переноси-

мость генозаместительной терапии. Ни одно из развившихся серьёзных нежелательных явлений, по мнению исследователей, не было связано с применением генозаместительной терапии.

Таким образом, данные исследования SPRINT показывают у пациентов с пресимптоматической стадией СМА, получавших однократно ОА, увеличение выживаемости с отсутствием необходимости в респираторной поддержке, соответствующее возрасту моторное развитие, что подчёркивает важность раннего начала лечения до возникновения симптомов.

Вместе с тем, по данным пилотных проектов неонатального скрининга в разных странах, 5,0–39,5% пациентов имеют более 3 копий гена *SMN2* [18]. На настоящий момент накоплено много данных, свидетельствующих о том, что пациенты с 4 копиями гена *SMN2* относятся к группе риска и развитие симптомов у них может отмечаться в раннем детском возрасте [19, 20]. В связи с этим международными экспертами были пересмотрены рекомендации по подходам к терапии пациентов со СМА, выявленных при неонатальном скрининге, где были внесены дополнения о необходимости безотлагательного лечения для пациентов с 4 копиями гена *SMN2* [21].

Консенсусное мнение

Механизм действия генозаместительной терапии основан на введении функциональной копии гена *SMN1* в трансдуцированные клетки, в связи с чем количество копий гена *SMN2* не является определяющим фактором применения ОА. Механизм действия, а также однократное введение ОА дают возможность использования у пациентов с 4 копиями гена *SMN2*.

В ряде зарубежных публикаций имеются данные об эффективности и безопасности применения генозаместительной терапии у пациентов с 4 копиями гена *SMN2*, выявленных при проведении неонатального скрининга [22, 23].

3. Всем пациентам с запланированным введением генозаместительной терапии до её начала следует провести определение содержания антител к аденоассоциированному вирусному вектору 9 серотипа (AAV9). У пациентов с исходным титром анти-AAV9 антител, превышающим 1 : 50, следует провести повторное тестирование или решить вопрос об альтернативных вариантах патогенетического лечения. При снижении показателя ниже 1 : 50 может быть рассмотрено назначение генозаместительной терапии

Обоснование

Следует оценить содержание антител к AAV9 у пациентов до инфузии ОА [24]. Образование анти-AAV9 антител может наблюдаться на фоне естественного воздействия вируса. В ряде исследований, направлен-

ных на изучение распространённости антител к *AAV9* в общей популяции, установлена низкая частота предшествующего контакта с вирусом *AAV9* в педиатрической популяции [24]. Тем не менее у новорождённых в 1-й месяц жизни он может достигать 14%, что чаще всего связано с трансплацентарной передачей антител от матери [25]. Согласно литературным данным период полувыведения трансплацентарно передаваемых антител составляет приблизительно 6 нед [26]. При проведении неонатального скрининга пациентам с запланированной генозаместительной терапией тестирование на наличие анти-*AAV9* антител может быть проведено одновременно с подтверждающей диагностикой. Повторное тестирование может быть выполнено, если титр антител к *AAV9* превышает 1 : 50. Сроки повторного тестирования зависят от показателей титра анти-*AAV9* антител и определяются лечащим врачом. Эффективность и безопасность применения ОА у пациентов с уровнем анти-*AAV9* антител выше 1 : 50 неизвестна [24]. Не требуется коррекция дозы у пациентов с исходным титром анти-*AAV9* антител, превышающим 1 : 50.

4. Всем пациентам, получившим генозаместительную терапию ОА, следует обеспечить тщательное наблюдение в постинфузионном периоде, направленное на контроль лабораторных параметров и мониторинг возможных нежелательных явлений. В случае ухудшения клинического состояния пациента на фоне развившегося нежелательного явления или отрицательной динамики лабораторных показателей в постинфузионном периоде после проведения генозаместительной терапии следует решить вопрос о необходимости госпитализации в многопрофильное лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ)

Обоснование

Генозаместительная терапия имеет хорошо изученный профиль безопасности и эффективности [12–17]. Перед применением ОА необходимо провести следующие лабораторные исследования [24]:

- оценка функции печени: определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), концентрации общего билирубина, альбумина, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО);

- клинический анализ крови (включая концентрацию гемоглобина и количество тромбоцитов);

- тест на тропонин I;

- оценка концентрации креатинина.

В постинфузионном периоде после проведения генозаместительной терапии необходимо назначение

терапии глюкокортикостероидами в связи с возникновением иммунного ответа на капсидные белки вектора на основе *AAV9*. Это может привести к повышению активности печёночных трансаминаз, повышению концентрации тропонина I или снижению количества тромбоцитов. Для ослабления иммунного ответа рекомендуется иммуномодуляция глюкокортикостероидами, доза которых может меняться в случае возникновения нежелательных явлений и изменении лабораторных показателей.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), отмечавшимися после инфузии препарата, были повышение уровня печёночных ферментов (24,2%), гепатотоксичность (9,1%), рвота (8,1%), тромбоцитопения (6,1%), повышение уровня тропонина (5,1%) и пирексия (5,1%) [24].

За 24 ч до инфузии ОА всем пациентам показано введение преднизолона перорально из расчета 1 мг/кг в сутки *per os*. При непереносимости преднизолона *per os* возможно рассмотреть его парентеральное введение. Пациентам после проведения генозаместительной терапии может потребоваться коррекция схемы применения глюкокортикостероидов, включая их применение либо в течение более длительного периода, либо увеличение дозы, в ряде случаев — проведение пульс-терапии или более медленное снижение дозы препарата.

Затем в течение 30 дней после инфузии ОА (включая день инфузии) продолжается приём преднизолона перорально из расчета 1 мг/кг в сутки. В течение последующих 28 дней дозу системного глюкокортикостероида следует снижать постепенно, не следует резко прекращать терапию данными препаратами. Для пациентов с незначительными изменениями (клинические показатели в пределах нормы; концентрация общего билирубина, активность АЛТ и АСТ ниже $2 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы) по окончании 30-дневного периода) рекомендовано постепенное снижение дозы преднизолона (или эквивалентной дозы другого глюкокортикостероида), например, в течение 2 нед по 0,5 мг/кг в сутки, затем 2 нед по 0,25 мг/кг в сутки.

Следует контролировать функцию печени путём оценки уровней АЛТ, АСТ и общего билирубина в течение как минимум 3 мес после инфузии ОА и в других случаях при наличии клинических показаний. Следует незамедлительно провести клиническую оценку и осуществлять тщательное наблюдение за пациентами с ухудшением результатов анализа показателей функции печени и (или) признаками или симптомами острой формы заболевания [24]. При отсутствии адекватного ответа на терапию глюкокортикостероидом в дозе, эквивалентной пероральной дозе преднизолона 1 мг/кг в сутки, следует незамедлительно проконсультировать пациента у детского гастроэнтеролога или гепатолога. При непереносимости глюкокортикостероидов при их приёме внутрь может быть рассмотрено парентеральное введение.

Количество тромбоцитов следует определять до инфузии ОА и осуществлять тщательный регулярный мониторинг на предмет значимого снижения числа тромбоцитов в течение 2 нед после инфузии и регулярно после этого; как минимум 1 раз в неделю в 1-й месяц и 1 раз в 2 нед во 2-й и 3-й месяцы до восстановления исходного уровня тромбоцитов [24].

В пострегистрационном периоде отмечены случаи тромботической микроангиопатии (ТМА). Возникновение случаев ТМА регистрировали, как правило, в течение первых 2 нед после применения ОА. ТМА характеризуется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией [24]. Также наблюдалось острое поражение почек. В некоторых случаях одновременная активация иммунной системы (например, в результате инфекции, вакцинации) признана способствующим фактором.

Рекомендуется обращать пристальное внимание на признаки и симптомы ТМА, т.к. ТМА может привести к опасным для жизни последствиям или летальным исходам.

Тромбоцитопения является ключевым признаком ТМА, в связи с чем необходимо тщательно контролировать количество тромбоцитов на предмет значительного снижения в течение первых 2 нед после инфузии и регулярно после неё, наряду с другими признаками и симптомами, такими как артериальная гипертензия, образование кожных и подкожных кровоизлияний, судороги или уменьшение количества выделяемой мочи. Если данные признаки и симптомы возникают на фоне тромбоцитопении, следует незамедлительно провести дальнейшую диагностическую оценку с целью выявления гемолитической анемии и нарушения функции почек [24].

При выявлении клинических признаков, симптомов и/или лабораторных показателей ТМА следует незамедлительно проконсультировать пациента у детского гематолога и детского нефролога с целью подбора терапии ТМА согласно клиническим показаниям.

После инфузии ОА отмечались случаи повышения концентрации сердечного тропонина I. У некоторых пациентов увеличение концентрации тропонина I может указывать на повреждение ткани миокарда. На основании этих результатов и кардиотоксичности, отмеченной в доклинических исследованиях у мышей, концентрацию тропонина I следует определять до инфузии ОА и контролировать в течение по меньшей мере последующих 3 мес вплоть до возвращения данного показателя в пределы нормы для пациентов со СМА [24]. При необходимости следует рассмотреть вопрос о консультации у специалиста-кардиолога.

Таким образом, в постинфузионном периоде после проведения генозаместительной терапии пациенты должны наблюдаться в ЛПУ по месту жительства или в центре, проводившем генозаместительную терапию, с целью контроля лабораторных параметров и клинического состояния пациента. В случае возникновения

клинически значимых нежелательных явлений после применения генозаместительной терапии следует решить вопрос о необходимости экстренной госпитализации в многопрофильное ЛПУ по месту жительства или федеральный центр, осуществлявший проведение инфузии генозаместительной терапии.

5. У ряда пациентов с субоптимальным ответом (недостаточной эффективностью) на назначенное патогенетическое лечение возможно рассмотреть вопрос о последовательной терапии (переключении с другой патогенетической терапии на генозаместительную). Решение о переключении терапии должно приниматься группой экспертов из нескольких федеральных ЛПУ

Обоснование

Вопросы ведения пациентов со СМА и подходов к назначению и выбору оптимальной лекарственной терапии представляют определённую сложность. Для оценки эффективности патогенетической терапии следует проводить динамическую оценку двигательных навыков с применением различных шкал [3]. В сложных клинических случаях с целью однородности результатов и устранения ошибочной интерпретации данных оценку следует проводить на регулярной основе в специализированных ЛПУ (в ряде случаев — в федеральных ЛПУ), имеющих большой опыт проведения тестирований у пациентов с различными типами СМА.

К критериям субоптимального ответа на терапию (недостаточной эффективности терапии) у пациентов со СМА могут быть отнесены следующие характеристики:

1) общее ухудшение оценки по шкале, подтверждённое двумя последовательными измерениями по любым 2 из следующих 3 шкал:

- пациент теряет > 2 баллов по горизонтальному толчку или 1 балла по другим шкалам HINE, исключая сознательный захват;

- пациент теряет > 4 баллов по шкале CHOP INTEND;

- пациент теряет > 3 баллов по шкале HFMSE.

2) и/или ухудшение дыхательной функции:

- увеличение потребности в респираторной поддержке в течение суток и/или для данного пациента;

- нехарактерное увеличение числа респираторных инфекций, требующих стационарного лечения, которые не могут быть объяснены аспирацией или заболеванием лёгких.

Оценка должна проводиться через 12 мес после инициации терапии по сравнению с исходными показателями. При этом важное значение имеют исходные общее состояние и двигательный статус пациента.

В отношении сроков переключения рекомендовано придерживаться следующих временных интервалов:

назначение генозаместительной терапии может быть рассмотрено в случае предшествующей терапии рисдипламом через 3–5 дней от момента последнего приёма препарата, в случае предшествующей терапии нусинерсеном — через как минимум 30 дней от момента последнего введения препарата на основании данных фармакокинетики указанных лекарственных средств.

Не следует забывать, что при переключении с другой патогенетической терапии на генозаместительную терапию возможно увеличение риска нежелательных явлений по данным реальной клинической практики.

В любом случае вопрос о недостаточной эффективности терапии и необходимости переключения с другой патогенетической терапии на генозаместительную должен решаться в индивидуальном порядке на основании коллегиального мнения группы экспертов из нескольких ЛПУ с учётом оценки соотношения польза–риск.

6. Комбинированная терапия СМА в настоящее время имеет ограничения применения в реальной клинической практике

Обоснование

К комбинированной болезнь-модифицирующей терапии следует отнести назначение патогенетической терапии (рисдиплама или нусинерсена) после однократно применяемой генозаместительной терапии, эффект которой, предположительно, сохраняется в течение всей жизни пациента [9]. На данный момент не существует доказательств эффективности и безопасности комбинированной болезнь-модифицирующей терапии СМА по сравнению с монотерапией ОА, в связи с чем комбинированная терапия не должна применяться в рутинной клинической практике и специалисты должны придерживаться стратегии выбора в пользу назначения монотерапии эффективным препаратом, но в ряде случаев могут быть исключения по решению врачебного консилиума [28].

Все виды болезнь-модифицирующей терапии влияют на производство белка SMN. В настоящее время отсутствуют результаты клинических исследований, систематических обзоров, в которых изучается корреляция между уровнем экспрессии белка SMN и выраженностью клинического эффекта [9, 28].

Следует помнить, что у пациентов с тяжёлыми симптомами необратимая дегенерация двигательных нейронов и мышечной ткани, вероятно, является наиболее важным фактором отсутствия ожидаемой эффективности или восстановления фенотипа вне зависимости от количества произведённого белка SMN, наблюдаемого при применении любого варианта терапии [28].

7. Вакцинация

Рекомендовано уделять особое внимание профилактике, мониторингу и терапии инфекционных забо-

леваний до и после инфузии ОА.

Рекомендуется проведение своевременной сезонной профилактики инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). По возможности график вакцинации пациента следует скорректировать с учётом применения глюкокортикостероидов в пре- и постинфузионном периоде применения ОА.

Обоснование

При проведении неонатального скрининга пациентам с доклинической стадией СМА рекомендовано проведение БЦЖ в первые дни жизни согласно национальному календарю профилактических прививок [29]. Генозаместительная терапия с последующей терапией кортикостероидами может быть проведена не ранее чем через 2 нед от момента проведения БЦЖ [30].

По возможности график вакцинации пациента следует скорректировать с учётом введения глюкокортикостероида до и после инфузии ОА [24]. Рекомендуется проведение сезонной вакцинации против РСВ [24]. Пациентам, получающим глюкокортикостероиды в иммуносупрессивных дозах (например, преднизолон в дозе 20 мг или 2 мг/кг массы тела либо другой глюкокортикостероид в эквивалентной дозе ежедневно на протяжении ≥ 2 нед), не следует вводить живые вакцины, такие как тривакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи и вакцина против ветряной оспы [24].

В отношении вакцинации против РСВ экспертами рекомендовано её обязательное проведение у детей со СМА с клиническими симптомами, сроки проведения профилактической терапии не должны зависеть от сроков проведения генозаместительной терапии. У детей со СМА, не имеющих клинических симптомов, с запланированным проведением генозаместительной терапии, профилактика РСВ-инфекции не является обязательной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J., Aartsma-Rus A., Cameron S., Jones C.C., et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy — a literature review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12(1): 124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
2. Calucho M., Bernal S., Alías L., March F., Venceslá A., Rodríguez-Álvarez F.J., et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28(3): 208–15. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>
3. Российские клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия». Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593_3
4. Saffari A. Novel challenges in spinal muscular atrophy — how to screen and whom to treat? *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019; 6(1): 197–205. <https://doi.org/10.1002/acn3.689>
5. Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve.* 2015; 51(2): 157–67. <https://doi.org/10.1002/mus.24497>
6. 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>

7. Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P., Darras B.T., Chung W.K., Sproule D.M., et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014; 83(9): 810–7. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000741>
8. Schorling D.C., Pechmann A., Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy – new phenotypes, new challenges, new implications for care. *J. Neuromuscul. Dis.* 2020; 7(1): 1–13. <https://doi.org/10.3233/jnd-190424>
9. Al-Zaidy S.A., Mendell J.R. From clinical trials to clinical practice: practical considerations for gene replacement therapy in SMA type I. *Pediatr. Neurol.* 2019; 100: 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2019.06.007>
10. Приказ Минздрава РФ № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». М.; 2022.
11. Фонд «Круг Добра». Available at: <https://фондкругдобра.рф/>
12. Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R., Arnold W.D., Rodino-Klapac L.R., Prior T.W., et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(18): 1713–22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706198>
13. Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A., Connolly A.M., Crawford T.O., Darras B.T., et al. Onasemnogene abeparvovec 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)
14. Mercuri E., Muntoni F., Baranello G., Masson R., Boespflug-Tanguy O., Bruno C., et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type I (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021; 20(10): 832–41. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00251-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00251-9)
15. ClinicalTrials.gov. Single-dose gene replacement therapy using for patients with spinal muscular atrophy type I with one or two SMN2 copies. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03837184?term=onasemnogene&draw=2&rank=3>
16. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F., Saito K., Mendell J.R., Servais L., et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type I: the Phase III SPRINT trial. *Nat. Med.* 2022; 28(7): 1381–9. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01866-4>
17. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F., Saito K., Mendell J.R., Servais L., et al. Onasemnogene abeparvovec 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>
18. D'Silva A.M., Kariyawasam D.S.T., Best S., Wiley V., Farrar M.A. NSW SMA NBS Study Group. Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. *Dev. Med. Child Neurol.* 2022; 64(5): 625–32. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15117>
19. Blaschek A., Kölbel H., Schwartz O., Köhler C., Gläser D., Eggermann K., et al. Newborn screening for SMA – can a wait-and-see strategy be responsibly justified in patients with four SMN2 copies? *J. Neuromuscul. Dis.* 2022; 9(5): 597–605. <https://doi.org/10.3233/jnd-221510>
20. Vill K., Schwartz O., Blaschek A., Gläser D., Nennstiel U., Wirth B., et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2021; 16(1): 153. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01783-8>
21. Glascock J., Sampson J., Connolly A.M., Darras B.T., Day J.W., Finkel R., et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. *J. Neuromuscul. Dis.* 2020; 7(2): 97–100. <https://doi.org/10.3233/jnd-190468>
22. Baker M.W., Mochal S.T., Dawe S.J., Wiberley-Bradford A.E., Cogley M.F., Zeitler B.R., et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy: The Wisconsin first year experience. *Neuromuscul. Disord.* 2022; 32(2): 135–41. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.07.398>
23. Finkel R., Benguerba K., Gehani M., Raju D., Faulkner E., LaMarrca N., et al. Outcomes in patients with spinal muscular atrophy and four or more SMN2 copies treated with onasemnogene abeparvovec: Findings from RESTORE. Available at: <https://www.mdaconference.org/abstract-library/outcomes-in-patients-with-spinal-muscular-atrophy-and-four-or-more-smn2-copies-treated-with-onasemnogene-abeparvovec-findings-from-restore/>
24. Общая характеристика лекарственного препарата Золгенсма; 2022. Available at: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2022-11-28-Zolgensma-SmPC.pdf
25. Seroprevalence and half-life of pre-existing anti-adeno-associated virus serotype 9 (AAV9) antibodies in neonates. Poster N45 presented at MDA 2023 Congress. Available at: <https://www.mdaconference.org/abstract-library/seroprevalence-and-half-life-of-pre-existing-anti-adeno-associated-virus-serotype-9-aav9-antibodies-in-neonates/>
26. Day J.W., Finkel R.S., Mercuri E., Swoboda K.J., Menier M., van Olden R., et al. Adeno-associated virus serotype 9 antibodies in patients screened for treatment with onasemnogene abeparvovec. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2021; 21: 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.02.014>
27. Finkel R.S., Day J.W., De Vivo D.C., Kirschner J., Mercuri E., Muntoni F., et al. RESTORE: A prospective multinational registry of patients with genetically confirmed spinal muscular atrophy – rationale and study design. *J. Neuromuscul. Dis.* 2020; 7(2): 145–52. <https://doi.org/10.3233/JND-190451>
28. Kirschner J., Butoianu N., Goemans N., Haberlova J., Kostera-Pruszczyk A., Mercuri E., et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2020; 28: 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001>
29. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». М.; 2021.
30. Kutulski K., Jozwiak S., Jedrzejowska M., Gos M., Ogrodnik M., Wysocki J., et al. Newborn screening and gene therapy in SMA: Challenges related to vaccinations. *Front. Neurol.* 2022; 13: 890860. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.890860>

REFERENCES

1. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J., Aartsma-Rus A., Cameron S., Jones C.C., et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017; 12(1): 124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
2. Calucho M., Bernal S., Alías L., March F., Venceslá A., Rodríguez-Álvarez F.J., et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28(3): 208–15. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>
3. Russian clinical guidelines «Proximal spinal muscular atrophy». Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593_3 (in Russian)
4. Saffari A. Novel challenges in spinal muscular atrophy – how to screen and whom to treat? *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019; 6(1): 197–205. <https://doi.org/10.1002/acn3.689>
5. Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve.* 2015; 51(2): 157–67. <https://doi.org/10.1002/mus.24497>
6. Kolb S.J., Coffey C.S., Yankey J.W., Krosschell 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>
7. Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P., Darras B.T., Chung W.K., Sproule D.M., et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014; 83(9): 810–7. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000741>
8. Schorling D.C., Pechmann A., Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy – new phenotypes, new challenges, new implications for care. *J. Neuromuscul. Dis.* 2020; 7(1): 1–13. <https://doi.org/10.3233/jnd-190424>

9. Al-Zaidy S.A., Mendell J.R. From clinical trials to clinical practice: practical considerations for gene replacement therapy in SMA type 1. *Pediatr. Neurol.* 2019; 100: 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007>
10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 274n «On approval of the Procedure for providing medical care to patients with congenital and (or) hereditary diseases». Moscow; 2022. (in Russian)
11. The Circle of Good Foundation. Available at: <https://фондкругдобра.рф/> (in Russian)
12. Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R., Arnold W.D., Rodino-Klapac L.R., Prior T.W., et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(18): 1713–22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706198>
13. Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A., Connolly A.M., Crawford T.O., Darras B.T., et al. Onasemnogene abeparvovec 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)
14. Mercuri E., Muntoni F., Baranello G., Masson R., Boespflug-Tanguy O., Bruno C., et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021; 20(10): 832–41. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00251-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00251-9)
15. ClinicalTrials.gov. Single-dose gene replacement therapy using for patients with spinal muscular atrophy type 1 with one or two SMN2 copies. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03837184?term=onasemnogene&draw=2&rank=3>
16. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F., Saito K., Mendell J.R., Servais L., et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat. Med.* 2022; 28(7): 1381–9. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01866-4>
17. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F., Saito K., Mendell J.R., Servais L., et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: The Phase III SPR1NT trial. *Nat. Med.* 2022; 28(7): 1390–7. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01867-3>
18. D'Silva A.M., Kariyawasam D.S.T., Best S., Wiley V., Farrar M.A. NSW SMA NBS Study Group. Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. *Dev. Med. Child Neurol.* 2022; 64(5): 625–32. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15117>
19. Blaschek A., Kölbl H., Schwartz O., Köhler C., Gläser D., Eggermann K., et al. Newborn screening for SMA – can a wait-and-see strategy be responsibly justified in patients with four SMN2 copies? *J. Neuromuscul. Dis.* 2022; 9(5): 597–605. <https://doi.org/10.3233/jnd-221510>
20. Vill K., Schwartz O., Blaschek A., Gläser D., Nennstiel U., Wirth B., et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2021; 16(1): 153. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01783-8>
21. Glascock J., Sampson J., Connolly A.M., Darras B.T., Day J.W., Finkel R., et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. *J. Neuromuscul. Dis.* 2020; 7(2): 97–100. <https://doi.org/10.3233/jnd-190468>
22. Baker M.W., Mochal S.T., Dawe S.J., Wiberley-Bradford A.E., Cogley M.F., Zeitler B.R., et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy: The Wisconsin first year experience. *Neuromuscul. Disord.* 2022; 32(2): 135–41. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.07.398>
23. Finkel R., Benguerba K., Gehani M., Raju D., Faulkner E., LaMarca N., et al. Outcomes in patients with spinal muscular atrophy and four or more SMN2 copies treated with onasemnogene abeparvovec: Findings from RESTORE. Available at: <https://www.mdaconference.org/abstract-library/outcomes-in-patients-with-spinal-muscular-atrophy-and-four-or-more-smn2-copies-treated-with-onasemnogene-abeparvovec-findings-from-restore/>
24. General characteristics of the drug Zolgensma; 2022. Available at: https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2022-11-28-Zolgensma-SmPC.pdf (in Russian)
25. Seroprevalence and half-life of pre-existing anti-adenovirus-associated virus serotype 9 (AAV9) antibodies in neonates. Poster N45 presented at MDA 2023 Congress. Available at: <https://www.mdaconference.org/abstract-library/seroprevalence-and-half-life-of-pre-existing-anti-adenovirus-associated-virus-serotype-9-aav9-antibodies-in-neonates/>
26. Day J.W., Finkel R.S., Mercuri E., Swoboda K.J., Menier M., van Olden R., et al. Adeno-associated virus serotype 9 antibodies in patients screened for treatment with onasemnogene abeparvovec. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2021; 21: 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.02.014>
27. Finkel R.S., Day J.W., De Vivo D.C., Kirschner J., Mercuri E., Muntoni F., et al. RESTORE: A prospective multinational registry of patients with genetically confirmed spinal muscular atrophy – rationale and study design. *J. Neuromuscul. Dis.* 2020; 7(2): 145–52. <https://doi.org/10.3233/JND-190451>
28. Kirschner J., Butoianu N., Goemans N., Haberlova J., Kostera-Pruszyk A., Mercuri E., et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2020; 28: 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001>
29. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1122n «On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for preventive vaccinations». Moscow; 2021. (in Russian)
30. Kotulska K., Jozwiak S., Jedrzejowska M., Gos M., Ogrodnik M., Wysocki J., et al. Newborn screening and gene therapy in SMA: Challenges related to vaccinations. *Front. Neurol.* 2022; 13: 890860. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.890860>