

Спинальная мышечная атрофия: современные возможности терапии и проблема преемственности многолетнего ведения пациентов

С.Н. Иллариошкин, Ю.А. Селиверстов

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Развитие современной неврологии ознаменовано серией ярких открытий и прорывов, связанных с установлением молекулярных механизмов наследственных заболеваний нервной системы и внедрением в практику принципиально новых терапевтических подходов (контроль экспрессии таргетных мРНК и белков с помощью малых молекул и антисмысловых стратегий, вектор-опосредованная генная терапия, нейротрансплантация и т.д.) [1–3]. Большую роль в этих успехах сыграло появление методов массового параллельного секвенирования, позволивших резко повысить эффективность мутационного скрининга (охватывающего сотни и даже тысячи генов риска одновременно), что является основой для диагностирования конкретных генетических вариантов заболеваний и назначения таргетной терапии [4, 5]. На наших глазах происходит переход к более высокому уровню персонализированной медицины применительно к тяжелым, нередко фатальным и ранее некурабельным неврологическим заболеваниям, большинство из которых относятся к категории орфанных (редких) [6]. Развитие «орфанной неврологии» предполагает необходимость принятия целого ряда стратегических организационных решений на уровне государства и общества, создание стройной системы ведения и сопровождения пациентов на протяжении всей жизни, включая своевременное и бесперебойное обеспечение необходимыми (и обычно весьма дорогостоящими) лекарственными препаратами.

Особенно драматичным течением характеризуются наследственные нервно-мышечные заболевания, при которых в силу повреждения различных звеньев периферического нейромоторного аппарата (от спинальных мотонейронов до скелетных мышц) развивается тяжелая физическая и социальная инвалидизация, а нередко – и жизнеугрожающие осложнения, такие как прогрессирующая дыхательная недостаточность и др. Среди всех нервно-мышечных заболеваний спинальная мышечная атрофия (СМА), обусловленная мутациями гена *SMN1* на хромосоме 5q13, является одной из наиболее распространенных патологий. Ее частота составляет 1 на 6–10 тыс. рожденных детей, частота носительства мутантного гена – 1 на 40–50 человек [7, 8]. Это заболевание считается ведущей генетической причиной детской смертности и наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

С морфологической точки зрения СМА характеризуется гибелью периферических мотонейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепных нервов в стволе мозга. В соответствии с таким поражением, неврологическая картина СМА включает развитие симметричных вялых параличей и атрофий скелетной мускулатуры, ее нейрогенную дегенерацию, нарушение моторного развития, расстройства ходьбы, кифосколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника, постепенно развивающиеся нарушения дыхания и глотания. При этом заболеванию свойственна широкая вариабельность клинических проявлений [9, 10]. В настоящее время СМА принято подразделять на несколько клинических вариантов:

- тип 0 (внутриутробный, СМА с артрогрипозом) – наблюдается плохое шевеление плода, резкая гипотония и дыхательные нарушения с самого рождения ребенка, диплегия лицевой мускулатуры, контрактуры в коленных суставах и т.д., что обычно ведет к быстрой гибели;
- тип 1 (СМА1, болезнь Верднига–Гофмана) – наиболее распространенный, составляет около 60% всех случаев СМА, характеризуется дебютом двигательных симптомов в возрасте до 6 месяцев, развитием тяжелой генерализованной мышечной слабости и гипотонии, слабым криком и кашлем, нарушением основных этапов моторного развития, смерть наступает от дыхательных нарушений в возрасте до 2 лет;
- тип 2 (СМА2, болезнь Дубовица) – дебют в 6–18 мес., ребенок может научиться самостоятельно сидеть, однако обычно не способен стоять или ходить без поддержки; пациенты при соответствующем уходе могут доживать до 2–3-го десятилетий жизни, но при этом имеет место тяжелая инвалидизация с прикованностью к креслу и невозможностью самообслуживания;
- тип 3 (СМА3, юношеская форма, болезнь Кугельберга–Веландер) – дебют между 18 мес. и 20 годами жизни, прогрессирование более медленное, с наступлением инвалидизации в течение 20–40 лет;
- тип 4 (СМА4, начало на 3–4-м десятилетии жизни) – очень медленное течение, заболевание не влияет на продолжительность жизни, но приводит к трудностям с ходьбой и подъемом по лестнице после 50 лет.

Некоторыми авторами основные типы СМА делятся еще на подтипы (например, 2а, 2б и т.д.), отражающие более тонкие характеристики дебюта и характера прогрессирования нейродегенеративного процесса.

Все клинические формы аутосомно-рецессивной СМА являются аллельными заболеваниями, причина которых – повреждение гена *SMN1* (аббревиатура от англ.

Survival Motor Neuron – ген выживаемости мотонейрона) [11]. Гомозиготные мутации гена *SMN1* приводит к недостаточности его продукта – белка SMN, что и лежит в основе нарушения формирования периферического нейромоторного аппарата и прогрессирующей гибели спинальных мотонейронов [12]. Проксимальнее гена *SMN1* на 5-й хромосоме расположен его гомолог – ген *SMN2*, который может быть представлен несколькими копиями (чаще всего от 1 до 5). Гены *SMN1* и *SMN2* различаются всего на пару нуклеотидов, и замена в С/Т в 6-й позиции экзона 7 гена *SMN2* является ключевой: она приводит к нарушению механизмов сплайсинга пре-мРНК гена и синтезу неполноценного белка [13, 14]. Но несмотря на эту неблагоприятную нуклеотидную вариацию, с гена *SMN2* все же может синтезироваться совсем небольшое число нормальных белковых молекул, которые в определенной степени выполняют компенсаторную роль в случае тотальной инактивации мутантного гена *SMN1* [13]. Не случайно число копий *SMN2* (и, стало быть, общее количество синтезируемого с них белка SMN) коррелирует с тяжестью заболевания: при 4–5 копиях гена *SMN2* заболевание начинается в позднем возрасте (СМА3, СМА4) или даже может протекать бессимптомно, тогда как при 1–2 копиях *SMN2* обычно наблюдаются тяжелые ранние формы СМА (СМА1 и СМА2) [15, 16].

Исходя из рассмотренного молекулярного механизма, одним из привлекательных подходов к терапии СМА является влияние на сплайсинг гена *SMN2* с целью добиться повышения эффективности транскрипции и увеличения синтеза с данного гена нормальных белковых молекул SMN [17]. Такой подход на практике может быть реализован двумя путями [17–20]:

- 1) применение антисмысловых олигонуклеотидов, комплементарно взаимодействующих с таргетным участком 7-го экзона пре-мРНК *SMN2* – препарат нусинерсен, вводимый интратекально в процессе повторных любмальных пункций;
- 2) применение малых молекул, модифицирующих сплайсинг 7-го экзона *SMN2* – эти препараты могут приниматься внутрь в таблетированной форме.

Интересно, что примерно в это же время был предложен метод генной терапии СМА, основанный на введении полноразмерной копии гена *SMN1* в мотонейроны с использованием в качестве вектора аденоассоциированного вируса 9-го типа (AVV9) – препарата золдженсма для однократного внутривенного введения [21].

Учитывая ранний фатальный исход СМА1 при отсутствии нозомодифицирующей терапии, модификаторы сплайсинга пре-мРНК *SMN2* в первую очередь стали активно изучаться именно на этой когорте пациентов. Больные с СМА2–4 впоследствии тоже были

включены сначала в программу клинической разработки модификаторов сплайсинга, а затем и в показания для применения при регистрации соответствующих препаратов.

Проведенные в различных центрах мира клинические исследования показали эффективность всех трех вышеуказанных подходов в лечении наиболее тяжелых категорий пациентов с СМА (т.е. пациентов с 1-м и 2-м типами заболевания) – было достигнуто увеличение, как минимум, вдвое так называемого «бессобытийного» периода (периода времени, в течение которого пациенты на лечении не умерли и не были переведены на искусственную вентиляцию легких), при этом в терапевтических группах существенно вырос (по сравнению с группой с естественным течением болезни) процент больных, достигших ряда ранних моторных навыков – удерживание головы, сидение, стояние и т.д. [22, 23]. Наиболее впечатляющие результаты имели место при максимально раннем, пресимптоматическом начале специфической терапии – такие пациенты достигали практически всех ключевых этапов моторного развития [22, 23].

Хорошей иллюстрацией сказанному являются данные исследований FIREFISH и RAINBOWFISH, посвященных применению препарата ридиплам [24, 25]. Так, по итогам масштабного исследования FIREFISH, часть 2 (результаты 24-месячного исследования эффективности и безопасности ридиплама у младенцев со СМА1), к концу указанного периода наблюдения на фоне терапии 93% детей были живы (у 83% этот период оставался «бессобытийным»), 63% были способны сидеть без поддержки в течение 5 секунд, 95% выживших детей сохраняли способность глотать, а 34% – не нуждались в госпитализации. При этом важно подчеркнуть, что на фоне терапии моторика продолжала улучшаться и младенцы достигали все новых этапов развития двигательных функций (таких как сидение и стояние с поддержкой). Это было бы невозможно в случае отсутствия лечения: известно, например, что в когорте с естественным течением заболевания всем младенцам со СМА 1-го типа в возрасте старше 12 месяцев требовались вспомогательные средства при кормлении [26]. С особым интересом ожидаются результаты проводимого в настоящее время мультицентрового исследования RAINBOWFISH [27], в котором реализуется стратегия превентивной терапии: младенцы с пресимптоматической стадией СМА (подтвержденной при генетическом тестировании) будут получать ридиплам в течение 24 месяцев, с последующим 36-месячным продленным периодом наблюдения.

Сложнее оценить результаты лечения СМА у пациентов взрослого возраста. Они обычно жалуются на ограничение подвижности (вплоть до прикованности к креслу), активности в повседневной жизни и самообслуживания, а также на плохое физическое самочувствие, повышенную утомляемость, эмоциональные проблемы, отсутствие социальной поддержки. И хотя у этой категории больных на фоне применения

вышеуказанных терапевтических стратегий описана определенная положительная динамика (улучшение самообслуживания, общего самочувствия и т.д.) [23], в целом подтверждение эффективности лечения тем или иным препаратом взрослых больных с СМА требует проведения специальных клинических исследований с большим числом пациентов и длительными сроками наблюдения. Недавно были представлены данные крупных многоцентровых клинических исследований, оценивавших эффективность и безопасность рисдиплама во взрослой популяции пациентов со СМА – SUNFISH (пациенты до 25 лет) и JEWELFISH (до 60 лет). На фоне приема препарата показано статистически значимое улучшение общих двигательных функций, функции верхних конечностей и некоторых других навыков у подростков и взрослых со СМА 2-го и 3-го типов; у части пациентов отмечена четкая тенденция к стабилизации состояния больных, что также воспринимается при данном заболевании как успех лечения [28–30].

Определение четких критериев эффективности проводимого лечения в разных группах пациентов с СМА имеет важное значение в связи с высокой стоимостью терапии (более 2 млн. долларов США для онасемногена аберпапровека и несколько меньше – для нусинерсена), а также в связи с наличием целого ряда осложняющих обстоятельств, таких как выраженные деформации позвоночника, делающие проблематичным проведение люмбальных пункций и интратекальное введение препаратов (нусинерсен). С точки зрения удобства применения очевидное преимущество здесь у препаратов на основе малых молекул, которые могут приниматься внутрь (препарат рисдиплам), что может оказаться особенно ценным у взрослых пациентов. В литературе активно обсуждаются перспективы комбинированного назначения препаратов с различными механизмами действия, и первый опыт такого лечения представляется достаточно успешным [31], но конкретная последовательность их назначения, оптимальные дозировки, длительность лечения каждым препаратом, отбор пациентов и многие другие вопросы нуждаются в тщательном изучении.

Следует отметить, что с появлением в клинической практике препаратов, которые модифицируют сплайсинг пре-мРНК гена *SMN2* (тем самым повышая образование полноценного белка SMN) либо оказывают геннотерапевтическое воздействие и компенсируют функции мутантного гена *SMN1*, на наши глаза меняются сложившиеся представления о традиционном делении СМА на различные типы и подтипы, с их особенностями прогрессирования и прогноза. Так, при назначении специфического лечения в ранней (в идеале – пресимптоматической) стадии болезнь может не развиваться вовсе, либо манифестировать в более поздние сроки, либо протекать в более мягкой форме – феномен «трансформации» фенотипа СМА (например, «трансформация» СМА

типа 1 в тип 2). Стало реально возможным кардинальное влияние на естественное течение аутосомно-рецессивной 5q-ассоциированной СМА. Как уже было отмечено, наиболее значимо это сказалось на изменении прогноза жизни для пациентов с дебютом СМА в течение первых 6 месяцев жизни (СМА1). Тем не менее, больные со 2-м типом СМА (СМА2), при котором симптомы заболевания развиваются в возрасте от 6 месяцев жизни до 1,5 лет, а также пациенты с более редкими 3-м и 4-м типами СМА (СМА3 и СМА4), безусловно, тоже могут рассматриваться как целевые группы для получения лечения с использованием модификаторов сплайсинга пре-мРНК *SMN2* или других разрабатываемых терапевтических подходов

Такое стремительное развитие прорывных подходов к лечению тяжёлого нервно-мышечного заболевания обнажило ряд проблем как клинического, так и организационного характера.

Во-первых, это обеспечение полной преемственности в оказании медицинской помощи при переходе пациентов из педиатрического звена во взрослое. Следует отметить, что проблема преемственности и создание адекватной модели «переходной помощи» (“transitional care”) чрезвычайно актуальна для многих хронических неврологических заболеваний, которые могут дебютировать в детстве и требовать дальнейшего наблюдения и лечения на протяжении всей последующей жизни. Так, McGovern с соавторами (2021) проанализировали 64 публикации, посвященные проблемам перехода во «взрослую жизнь» пациентов с двигательными расстройствами [32]. Целью этой работы было наметить шаги для улучшения качества жизни пациентов и ухаживающих за ними лиц, а также повышения удовлетворенности системой помощи больным. По итогам проведенного анализа авторами были выделены несколько основных аспектов переходного периода, требующих решения и активно обсуждаемых в литературе:

- плохая подготовка процесса перехода подростка в систему взрослой медицины;
- неадекватные методы транзита и отсутствие единых подходов в сложившейся практике передачи пациентов под наблюдение взрослого невролога;
- неадекватная система помощи взрослым пациентам, недавно покинувшим педиатрическое звено;
- чрезмерная эмоциональная реакция, сопровождающая переход пациентов от детского невролога к взрослому.

Если говорить более предметно о пациентах со СМА, то преемственность здесь чрезвычайно важна не только с точки зрения проведения нозомодифицирующей терапии, но и в рамках поддерживающего лечения, позволяющего контролировать и компенсировать нарушение жизненно важных функций, в частности, дыхательные

нарушения, нарушение глотания и пр. Нередко детские и взрослые учреждения здравоохранения географически располагаются в разных местах и могут отличаться по оснащённости средствами, облегчающими передвижение для людей с двигательными нарушениями. Кроме того, не всегда эффективно происходит передача клинического резюме, содержащего данные по течению заболевания и основным проблемам ведения пациентов, которые передаются под наблюдение другого невролога после достижения больным 18 лет.

Процесс передачи пациентов от детского невролога под наблюдение взрослого осложняется рядом дополнительных проблем, таких как переход от «семейной» системы (когда под наблюдением лечащего врача находится вся семья) к преимущественно пациент-ориентированной (индивидуальной) системе взрослой медицины [33]. Далеко не все взрослые неврологи хорошо знакомы со спецификой нейрогенетических заболеваний, столь часто встречающихся в педиатрической практике. В педиатрии медицинская помощь обычно лучше интегрирована между различными специалистами по сравнению с более фрагментарным подходом, имеющим место в практике «взрослых» врачей [34, 35]. Как правило, в системе педиатрической медицины больше ресурсов (в том числе материальных, в рамках государственных гарантий, специальных благотворительных фондов и т.д.), чем в общей медицине [35].

В свете всего вышеуказанного, важным представляется обеспечение возможности тесного взаимодействия детских и взрослых неврологов, а также (что немаловажно) – создание условий и организационных форм для такого взаимодействия. Необходимо комплексное, преемственное наблюдение и лечение пациентов с нервно-мышечными заболеваниями, перешедших под наблюдение взрослых неврологов [36], и эта задача должна решаться национальными системами здравоохранения.

Во-вторых, как и во многих других странах, в силу ограниченности ресурсов актуальным остаётся вопрос обеспечения мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями, включая СМА, на базе одного учреждения. В ряде случаев специалисты могут располагаться на базе разных учреждений или не быть доступны в один и тот же день, когда пациент приехал на плановый осмотр. Таким образом, в повестку дня ставится вопрос о необходимости создания специальных сертифицированных центров компетенции (как стационарных, так и амбулаторных) для оказания всесторонней помощи такой категории больных. Наблюдение пациентов на базе создаваемых мультидисциплинарных центров компетенции ведёт не только к улучшению исходов и долгосрочного прогноза заболевания, но и к облегчению получения больными достойного образования и более

адекватному решению других важных вопросов жизни [32].

В-третьих, до недавнего времени пациенты с СМА в подавляющем большинстве случаев наблюдались лишь специалистами паллиативной помощи и не обращались к неврологам общего профиля, так как, по сути, регулярные осмотры у последних практически никак не влияли на ведение больных, в то время как доступ к консультациям специализированных неврологов, занимающихся СМА, довольно ограничен. Данные обстоятельства сформировали у некоторых пациентов нежелание поддерживать регулярные контакты с врачами.

В-четвертых, в настоящее время юридически не проработаны критерии назначения препарата «по жизненным показаниям» – именно на такой формулировке зачастую настаивают пациенты и их родственники по итогам полученной консультации в федеральных центрах, поскольку лишь в этом случае они могут претендовать на получение препарата в своем регионе по решению соответствующего органа здравоохранения. Это особенно актуально в случае взрослых пациентов с СМА, для которых показания к применению того или иного препарата остаются пока наиболее «размытыми». По опыту работы Научного центра неврологии, для исключения субъективизма взвешенным решением здесь является количественная оценка жизненно важных функций – в первую очередь, функции внешнего дыхания (показатели ЖЕЛ, газов крови и т.д.), по итогам которой врачебной комиссией Центра принимается консолидированное решение о наличии или отсутствии у больного в данный момент времени непосредственных жизнеугрожающих проблем. Тем не менее, следует отметить, что требование региональных органов здравоохранения подтвердить «жизненно важные» показания представляется не вполне законным (хотя и вполне понятным по экономическим соображениям). Так, например, в утвержденных показаниях для назначения нусинерсена указано – при всех формах СМА, и в идеале этот либо любой другой препарат должен быть доступен даже при нормальном дыхании или глотании, если он доказательно способствует улучшению моторики, самообслуживания и повседневного существования больного.

Наконец, в настоящее время Министерством здравоохранения Российской Федерации утверждены Клинические рекомендации по ведению пациентов только для детей с СМА, что может создавать дополнительные организационные трудности в обеспечении доступа больных с СМА 2–4-го типов. Эта проблема, однако, близка к своему решению: в настоящее время Научным центром неврологии подготовлен проект Клинических рекомендаций для взрослых пациентов со СМА, который уже в 2021 году будет представлен на рассмотрение в Министерство здравоохранения.

Мы видим, сколь значительными остаются пока чисто правовые проблемы сопровождения пациентов с более поздними клиническими формами СМА. Они требуют неотложного решения с прямым участием ведущих специалистов (неврологов, генетиков), семей пациентов, законодателей, юристов, представителей общественности (членов пациентских организаций и т.д.).

У взрослых неврологов остаются и некоторые чисто профессиональные сложности, осложняющие квалифицированное наблюдение за пациентами с СМА. Одна из главных – отсутствие релевантных клинических шкал для взрослых пациентов с данным заболеванием. Действительно, основные международно-признанные шкалы для СМА (такие как шкала Пенсильванского детского госпиталя – CHOP-INTEND, модифицированная шкала Хаммерсмит и др.) ориентированы на детей первых месяцев и лет жизни, и в них значительный удельный вес играют этапы моторного развития ребенка, тогда как для взрослых пациентов эти критерии неприменимы. Требуют уточнения также различные нейрофизиологические методы оценки функции периферического нейромоторного аппарата, которые могут служить надежным объективным маркером течения заболевания у пациентов взрослого возраста. Таким образом, сегодня неотложной задачей признается создание соответствующего количественного инструментария для пациентов с СМА3 и СМА4.

Стоит отметить, в то же время, что за последние несколько лет внимание к проблеме СМА значительно повысилось, что постепенно приводит и к повышению качества оказания помощи пациентам с этим заболеванием. Немаловажную роль в продолжении этой тенденции должна играть масштабная образовательная деятельность по данной проблеме среди работников здравоохранения.

Важным представляется также оценка долгосрочного влияния нозомодифицирующей терапии при СМА не только на скелетно-мышечную функцию, но также и на системном уровне, что особенно актуально для препаратов с пероральным введением, например, для ридиплама.

Решение поставленных в статье вопросов важно для успешного развития и других подходов к терапии СМА. Так, недавно с целью повышения уровня экспрессии гена *SMN2* было предложено применение ангибиторов гистонных деацетилаз – ферментов, активно участвующих в формировании структуры хроматина и влияющих на интенсивность транскрипции [37]. В дополнение к *SMN*-опосредованным стратегиям, развиваются и методы лечения СМА, не связанные непосредственно с воздействием на экспрессию данного гена [38]. Эти примеры подтверждают настоятельную необходимость создания стройной, единой системы помощи и сопровождения пациентов со СМА на всех стадиях

заболевания и при всех сроках его манифестации (от младенческого до взрослого возраста), в рамках которой будут решаться вопросы рационального назначения препаратов, определения источников финансирования такой дорогостоящей терапии, квалифицированного наблюдения за больными и их семьями в специализированных центрах нервно-мышечных заболеваний, этапной целенаправленной реабилитации, своевременной психологической и юридической поддержки семей и т.д.

Исследователи, занимающиеся вопросами преемственности медицинской помощи пациентам с двигательными расстройствами, акцентируют внимание на необходимости дальнейшего изучения того, как имплементация специальных программ «переходной помощи» будет влиять на результаты долговременной терапии [32]. Подчеркивается также важность тщательной оценки фармакоэкономической эффективности таких программ.

Список литературы

1. Martier R., Konstantinova P. Gene therapy for neurodegenerative diseases: slowing down the ticking clock. *Front. Neurosci.* 2020; 14: 580179.
2. Lewis P., Spillane J.E. *Molecular and clinical pathology of neurodegenerative diseases.* London: Academic Press, 2018.
3. Иллариошкин С.Н., Ахмадуллина Д.Р. Современные клеточные и антисинуклеиновые стратегии при болезни Паркинсона: есть ли свет в конце тоннеля? *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2020; Приложение 3 (71): 42–49.
4. Marques Matos C., Alonso I., Leão M. Diagnostic capabilities of next-generation sequencing in relation to neurological disorders. *J. Clin. Neurosci.* 2019; 67: 14–18.
5. Бородинов А.Г., Манойлов В.В., Заруцкий И.В. и др. Поколения методов секвенирования ДНК. *Научное приборостроение.* 2020; Т. 30, № 4: С. 3–20.
6. Rubinstein Y.R., Robinson P.N., Gahl W.A. et al. The case for open science: rare diseases. *JAMIA Open.* 2020; 3 (3): 472–486.
7. Emery A.E.H. Population frequencies of inherited neuromuscular disease – a world survey. *Neuromusc. Disord.* 1991; 1: 19–29.
8. International SMA Consortium. Meeting report: International SMA Consortium Meeting. *Neuromusc. Disord.* 1992; 2: 423–428.
9. Lunn M.R., Wang C.H. Spinal muscular atrophy. *Lancet.* 2008; 371: 2120–2133.
10. Oskoui M., Darras B.T., De Vivo D.C. Spinal muscular atrophy: 125 years later and on the verge of a cure. In: Sumner C.J., Paushkin S., Ko C.P.N. (eds) *Spinal muscular atrophy. Disease mechanisms and therapy.* 1st ed. London, UK: Academic Press, 2017: 3–17.

11. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995; 80: 155–165.
12. Burghes A.H.M., Beattie C.E. Spinal muscular atrophy: why do low levels of SMN make motor neurons sick? *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10: 597–609.
13. Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J. et al. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96: 6307–6311.
14. Monani U.R., Lorson C.L., Parsons D.W. et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum. Mol. Genet.* 1999; 8: 1177–1183.
15. Wadman R.I., Stam M., Gijzen M. et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0–4. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2017; 88: 365–367.
16. Calucho M., Bernal S., Alias L. 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: 208–215.
17. Parente V., Corti S. Advances in spinal muscular atrophy therapeutics. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2018; 11: 1–13.
18. Neil E.E., Bisaccia E.K. Nusinersen: A novel antisense oligonucleotide for the treatment of spinal muscular atrophy. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2019; 24: 194–203.
19. Finkel R.S., Schara-Schmidt U., Hagenacker T. Editorial: Spinal muscular atrophy: evolutions and revolutions of modern therapy. *Front. Neurol.* 2020; 11: 783.
20. Dhillon S. Risdiplam: first approval. *Drugs*. 2020; 80: 1853–1858.
21. 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.
22. Messina S., Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: positive results and new challenges. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 2222.
23. Ramdas S., Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. *Expert Opin. Pharmacother.* 2020; 21: 307–315.
24. Baranello G., Servais L., Masson R. et al. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Eur. Respir. J.* 2020; 56: 1172.
25. Servais L., Baranello G., Bertini E. et al. Pooled safety data from the Risdiplam clinical trial development program. *Neurology*. 2021; 96 (15 Suppl.): 4184.
26. Finkel R., McDermott M.P., Kaufmann P. et al. Observational study of spinal muscular

- atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014; 83: 810–817.
27. Finkel R.S., Al-Muhaizea M., Farrar M.A. et al. RAINBOWFISH: A study of Risdiplam in newborns with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neurology*. 2021; 96 (15 Suppl.): 4281.
 28. Mercuri E, Barisic N., Boespflug-Tanguy O. et al. SUNFISH Part 2: Efficacy and safety of Risdiplam (RG7916) in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *Neurology*. 2020; 94 (15 Suppl.): 1260.
 29. New two-year data show Roche's Evrysdi (risdiplam) continues to demonstrate improvement or maintenance of motor function in people aged 2-25 with type 2 or type 3 spinal muscular atrophy (SMA). www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-03-16.htm
 30. Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, et al. JEWELFISH: safety and pharmacodynamic data in non-naïve patients with spinal muscular atrophy (SMA) receiving treatment with Risdiplam. *Neurology*. 2021; 96 (15 Suppl.): 2316.
 31. Pagliarini V., Guerra M., Di Rosa V. et al. Combined treatment with the histone deacetylase inhibitor LBH589 and a splice-switch antisense oligonucleotide enhances SMN2 splicing and SMN expression in Spinal Muscular Atrophy cells. *J. Neurochem*. 2020; 153: 264–275.
 32. McGovern E., Pringsheim T., Medina A. et al. Transitional care for young people with neurological disorders: a scoping review with a focus on patients with movement disorders. *Mov. Disord*. 2021; 36: 1316–1324.
 33. Brown L.W. Medical transition from pediatric to adult care in neurology. *Practical Neurol*. 2020; March/April: 56–58.
 34. Wan H.W.Y., Carey K.A., D'Silva A. et al. Health, wellbeing and lived experiences of adults with SMA: A scoping systematic review. *Orphanet J. Rare Dis*. 2020; 15: 70.
 35. Davies H., Rennick J., Majnemer A. Transition from pediatric to adult health care for young adults with neurological disorders: parental perspectives. *Can. J. Neurosci. Nurs*. 2011; 33.2: 32–39.
 36. Onofri A., Tan H.-L., Cherchi C. et al. Transition to adult care in young people with neuromuscular disease on non-invasive ventilation. *Italian J. Pediatr*. 2019; 45: 90.
 37. Chen T.-H. New and developing therapies in spinal muscular atrophy: from genotype to phenotype to treatment and where do we stand? *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21: 3297.
 38. Hensel N., Kubinski S., Claus P. The need for SMN-independent treatments of spinal muscular atrophy (SMA) to complement SMN-enhancing drugs. *Front. Neurol*. 2020; 11: 45.