

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-10-19>

Опыт применения препарата онасемноген абепарвопек у детей со спинальной мышечной атрофией 5q с 2 и 3 копиями гена *SMN2* в условиях многопрофильного центра г. Санкт-Петербурга

Л.М. Щугарева^{1, 2}, В.Д. Королева³, О.В. Потешкина^{1, 2}

¹СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»; Россия, 198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14А;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. 3

Контакты: Людмила Михайловна Щугарева neurodoctor@mail.ru

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности терапии онасемноген абепарвопек (ОА) у пациентов в возрасте 1–34 мес со спинальной мышечной атрофией (СМА) 5q с 2 и 3 копиями гена *SMN2* на доклиническом и манифестном этапах развития болезни в условиях Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий г. Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. Согласно законодательным актам Российской Федерации и по решению Федерального консилиума, дети с диагнозом СМА без предшествующей патогенетической терапии получали генозаместительную терапию ОА в условиях муниципального детского многопрофильного клинического стационара г. Санкт-Петербурга. Исходно и после генозаместительной терапии, длившейся 24 мес, каждые 6 мес оценивали клиническую эффективность по шкалам двигательной оценки HINE-2 (качественная неврологическая шкала для оценки неврологического статуса у младенцев), CHOP INTEND (для детей, не способных к самостоятельному сидению), HFMSE (для пациентов, способных к самостоятельному сидению). Одновременно контролировали безопасность терапии ОА по изменениям клиничко-лабораторных и инструментальных показателей.

Результаты. Терапию ОА получили 19 детей в возрасте 1–34 мес с массой тела менее 21 кг в период с июня 2022 г. по январь 2025 г. Средняя динамика по моторным шкалам каждые 6 мес у детей с доклинической и манифестной СМА составила: по CHOP INTEND – +16,1 балла, по HFMSE – +13,5 балла; отмечены качественные изменения в неврологическом статусе, фиксированные по шкале HINE-2. Нежелательные явления (слабость/сонливость, пирексия, тошнота, рвота) развивались через 3–5 дней после введения препарата и имели транзиторный характер. У всех пациентов выявлялась иммуноопосредованная гиперферментемия печени разной степени тяжести: чаще всего отмечалось повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы менее двукратной нормы – у 15 (78,9 %) детей в диапазоне 3–4 нед; у 2 (10,5 %) детей регистрировали вторую волну гиперферментемии на 7–8-й неделе. Выраженная гиперферментемия при уровнях аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, превышающих двукратное, но меньших, чем 5-кратное значение верхней границы нормы, и уровнях аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, превышающих 5-кратное значение верхней границы нормы, возникла у 3 (15,7 %) детей, что потребовало изменения дозы и длительности приема преднизолона. Тромбоцитопения развивалась у пациентов на доклинической и манифестной стадиях СМА – у 4 (21,0 %) и 11 (57,8 %) случаев соответственно. Нормализация количества тромбоцитов происходила в период от 2 до 4 нед. Уровень тропонина I меньше двукратного повышения верхней границы нормы выявлялся у 10 (52,6 %) детей в диапазоне 2–8 нед и снижался на фоне приема поддерживающих доз преднизолона. Все отклонения лабораторных показателей имели разные сроки нормализации – от 10 дней до 11 мес; при этом значимого клинического ухудшения, требующего перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, зарегистрировано не было.

Выводы. Использование ОА для лечения СМА 5q с 2 или 3 копиями гена *SMN2* на доклинической и манифестной стадиях заболевания у детей в возрасте от 1 до 34 мес демонстрирует высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности. Получение оптимальных результатов определяется клиническими проявлениями на момент генозаместительной терапии и коморбидным фоном.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, онасемноген абепарвовек, ген *SMN1*, генозаместительная терапия, моторная функция, безопасность

Для цитирования: Щугарева Л.М., Королева В.Д., Потешкин О.В. Опыт применения препарата онасемноген абепарвовек у детей со спинальной мышечной атрофией 5q с 2 и 3 копиями гена *SMN2* в условиях многопрофильного центра г. Санкт-Петербурга. Нервно-мышечные болезни 2025;15(2):10–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-10-19>

Experience of using onasemnogen abeparvovek in children with spinal muscular atrophy 5q with 2 or 3 copies of the *SMN2* gene in a multidisciplinary center in Saint Petersburg

L.M. Shchugareva^{1,2}, V.D. Koroleva³, O.V. Poteshkina^{1,2}

¹Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies; 14A Avangardnaya St., Saint Petersburg 198205, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

³Medical Diagnostic Center, Medical Institute named after Sergey Berezin; Build. 3, 2 Esenina St., Saint Petersburg 194354, Russia

Contacts: Lyudmila Mikhaylovna Shchugareva neurodoctor@mail.ru

Aim. Evaluation of the efficacy and safety of onasemnogen abeparvovec (OA) therapy in patients aged 1–34 months with spinal muscular atrophy (SMA) 5q with 2 or 3 copies of the *SMN2* gene at preclinical and manifest stages of the disease development in the conditions of Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center for High Medical Technologies in Saint Petersburg.

Materials and methods. According to the legislative acts of the Russian Federation and by decision of the Federal Council, children diagnosed with SMA without previous pathogenetic therapy received gene replacement therapy with OA in the conditions of the municipal children's multidisciplinary clinical hospital in Saint Petersburg. Clinical efficacy was assessed initially and then every 6 months, lasting 24 months, using the motor assessment scales HINE-2 (qualitative neurological scale of infants), CHOP INTEND (for children unable to sit independently), and HFMSE (for patients capable of independent sitting). At the same time, the safety of OA was monitored by changes in clinical, laboratory and instrumental parameters.

Results. 19 children aged 1–34 months with a body weight of less than 21 kg received OA therapy in the period from June 2022 to January 2025. The average dynamics on motor scales every 6 months in children with preclinical and manifest SMA was: CHOP INTEND – +16.1 points, HFMSE – +13.5 points; qualitative changes in neurological status were fixed on the HINE-2 scale. Adverse events (weakness/drowsiness, pyrexia, nausea, vomiting) developed 3–5 days after administration of the drug and were transient in nature. Immune-mediated liver hyperfermentemia of varying severity was detected in all patients: most often with an increase in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase values less than 2 times the norm – 15 (78.9 %) children in the range of 3–4 weeks; 2 (10.5 %) children had a second wave of hyperfermentemia at week 7–8. Severe hyperfermentemia with alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase values exceeding two times but less than five times the upper limit of normal, and alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase values exceeding five times the upper limit of normal, developed in 3 (15.7 %) of children, which required a change in the dose and duration of prednisone administration. Thrombocytopenia developed in patients at the preclinical and manifest stages of SMA in 4 (21.0 %) and 11 (57.8 %) cases, respectively. Platelet count normalization occurred in the period from 2 to 4 weeks. Troponin I was detected in 10 (52.6 %) children aged 2–8 weeks with less than a twofold increase in the upper limit of normal and decreased with prednisone maintenance doses. All deviations of laboratory parameters had different periods of normalization – from 10 days to 11 months. At the same time, there was no significant clinical deterioration requiring the transfer of patients to the intensive care unit.

Conclusion. The use of OA for the treatment of SMA 5q with 2 or 3 copies of the *SMN2* gene at preclinical and manifest stages of the disease in children aged 1 to 34 months demonstrates high efficacy and an acceptable safety profile. Obtaining optimal results is determined by the clinical manifestations at the time of gene replacement therapy and the comorbid background.

Keywords: spinal muscular atrophy, onasemnogen abeparvovek, *SMN1* gene, gene replacement therapy, motor function, safety

For citation: Shchugareva L.M., Koroleva V.D., Poteshkina O.V. Experience of using onasemnogen abeparvovek in children with spinal muscular atrophy 5q with 2 or 3 copies of the *SMN2* gene in a multidisciplinary center in Saint Petersburg. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2025;15(2):10–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-10-19>

Введение

Проксимальная спинальная мышечная атрофия (СМА) 5q — тяжелое наследственное аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим развитием вялого паралича и мышечной атрофии, регрессом моторных навыков, прогрессирующей деформацией позвоночника и грудной клетки, дисфагией, контрактурами конечностей и, в тяжелых случаях, дыхательной недостаточностью. СМА занимает одно из ведущих мест среди генетически обусловленных причин младенческой смертности. По данным пилотных программ неонатального скрининга, частота заболевания варьирует от 1:7000 до 1:11 000 новорожденных, а частота носительства составляет до 1:50 [1–3]. СМА обусловлена патогенными вариантами перестроек в гене *SMN1* (survival motor neuron). В большинстве исследований указывают на делецию гена *SMN1* как самую распространенную причину СМА [4]. Нарушение функции гена может быть связано как с классическими делециями, так и с конверсией *SMN1* и *SMN2*. Все перестройки в гене *SMN1* приводят к дефициту синтеза функционального белка SMN, необходимого для выживания мотонейронов [4–6]. Поскольку ген *SMN2* может частично компенсировать дефицит белка SMN за счет продукции белковых транскриптов, число копий *SMN2* коррелирует с тяжестью клинического фенотипа. При этом у пациентов без копий *SMN2*, а также с 1 или 2 копиями заболевание протекает наиболее тяжело (клинический тип I), тогда как наличие 3 и более копий ассоциируется с более поздним началом и более мягким фенотипом (клинические типы II–IV) [5–8].

Современные принципы ведения пациентов со СМА претерпели кардинальные изменения с внедрением в широкую клиническую практику генозаместительной терапии (ГЗТ). Онасемноген абепарвовек (ОА) — первый препарат для генной терапии СМА, представляющий собой аденоассоциированный вирус 9-го серотипа (AAV9), содержащий полноценную копию гена *SMN1*, под контролем синтетического промотора. В мае 2019 г. ОА был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [9], а 9 декабря 2021 г. зарегистрирован в России (регистрационный номер ЛП-007675) [9]. Согласно законодательным актам Российской Федерации, ОА назначается по жизненным показаниям пациентам со СМА, подтвержденной молекулярно-генетическими методами, и массой тела <21 кг по заключению федерального консилиума и финансируется фондом «Круг добра» [7, 9–11]. В феврале 2025 г. принято дополнение к инструкции препарата ОА (ЛП-№ (001462)-(РГ-RU)-260225), на основании которого ОА является единственным препаратом ГЗТ в Российской Федерации для лечения СМА 5q [9]. После внутривен-

ного введения вектор проникает через гематоэнцефалический барьер, обеспечивая экспрессию белка SMN в мотонейронах и других тканях [12–14]. В результате накопления данных об эффективности патогенетической терапии СМА встал вопрос ранней диагностики СМА, определяющей максимальную эффективность терапии на досимптоматическом этапе развития болезни [15]. Согласно данным систематического обзора, охватывающего 37 программ скрининга в 17 странах мира, максимально рано назначенная патогенетическая СМА коррелирует со значительным прогрессом в достижении пациентами моторных навыков, уменьшает кислородную задолженность, снижает летальность [12, 13, 15–17]. В ряде стран, включая Россию, с 2023 г. внедрен сплошной неонатальный скрининг новорожденных для выявления СМА [6]. Однократная внутривенная инфузия препарата ОА позволяет достичь устойчивой экспрессии гена *SMN2* [14], что показано в многоцентровых исследованиях SPiNT (возраст пациентов до 6 нед, пресимптоматический этап болезни на момент инфузии: группа 1 ($n = 14$, 2 копии *SMN2*); группа 2 ($n = 15$, 3 копии гена *SMN2*) [15]), STRIVE-US ($n = 22$, возраст до 6 мес, 2 копии гена *SMN2*) [17], STRIVE-EU ($n = 33$, возраст до 6 мес, 1–2 копии гена *SMN2*) [17], START ($n = 15$, возраст до 8 мес, 2 копии гена *SMN2*) [18]. По результатам исследований, включая I и III фазы, показано значительное улучшение моторных функций по шкалам CHOP INTEND и HINE-2 в виде достижения моторных вех (независимая способность удержания головы, сидение, стояние и ходьба), ранее невозможных при естественном течении болезни [14, 16]. При этом выживаемость у пациентов с манифестной СМА, имеющих респираторную недостаточность без постоянной инвазивной вентиляционной поддержки, также увеличивалась [14, 16, 17]. Одновременно с доказанной эффективностью ОА у большинства пациентов выявлен приемлемый профиль безопасности [12–20].

В настоящее время в отечественной литературе опубликован ряд работ по применению ОА в реальной клинической практике [12, 13, 20]. У пациентов, получивших ГЗТ до развития манифестных симптомов, отмечено достижение ключевых моторных навыков [12]. Подтвержден благоприятный профиль безопасности: основные нежелательные явления включают транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз, тромбоцитопению и, в редких случаях, тромбоцитарную микроангиопатию [12, 13, 20].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности терапии ОА у пациентов в возрасте 1–34 мес со СМА с 2 или 3 копиями гена *SMN2* на доклинической и манифестной стадиях заболевания в условиях Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий г. Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

Настоящее исследование относится к ретроспективным и включает анализ клинических и лабораторных показателей у 19 детей в возрасте 1–34 мес со СМА с 2 или 3 копиями гена *SMN2*, получивших ГЗТ препаратом ОА в условиях Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий г. Санкт-Петербурга. Наблюдение проводилось с июня 2022 г. по январь 2025 г.

Критерии включения в исследование: дети со СМА, подтвержденной молекулярно-генетическим методом, с 2 или 3 копиями гена *SMN2*, массой тела <21 кг, отсутствием или низким диагностическим титром (<1:50) антител к аденовирусу AAV9-типа, не получавшие предшествующей патогенетической терапии СМА.

Критерии исключения: СМА не 5q; масса тела >21 кг; повышение титра антител к аденовирусу AAV9-типа >1:50; предшествующая патогенетическая терапия СМА; наличие онкологического заболевания; болезни печени; острые лихорадочные и инфекционные заболевания.

В рамках предварительного обследования все кандидаты на ГЗТ проходили тестирование на наличие антител к аденовирусу AAV9-типа не позднее чем за 30 дней до планируемой даты введения препарата. Дозу ОА рассчитывали, исходя из массы тела пациента на день инфузии; ОА вводили однократно в дозе $1,1 \times 10^1$ векторных геномов/кг внутривенно, согласно инструкции к препарату [9]. Все пациенты получали преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут за 24 ч до инфузии, далее – в течение не менее 30 дней с последующей постепенной отменой при нормализации лабораторных показателей. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10.

Оценка профиля безопасности проводилась на основании лабораторных тестов: клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы, общего билирубина, тромбинового времени, маркеров почечного повреждения (креатинин, мочевины), маркеров сердечного повреждения (тропонин I). При необходимости использовали инструментальные методы оценки: электрокардиографию, эхокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости; по показаниям привлекались специалисты (кардиолог, реаниматолог, нефролог и пр.). Регистрация нежелательных явлений проводилась в соответствии с критериями MedDRA и шкалой CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 5.0 [19]. Нежелательные явления со стороны лабораторных показателей включали тромбоцитопению 100×10^9 /л и менее; повышение уровня печеночных трансаминаз менее чем двукратно от верхней границы нормы (ВГН); повышение уровня печеночных трансаминаз больше,

чем двукратно, но меньше, чем 5-кратно от ВГН; повышение уровня трансаминаз более чем 5-кратно от ВГН; повышение уровня тропонина I. Оценивались суточный диурез, общий анализ мочи. После введения ОА все пациенты находились в стационаре от 21 до 45 дней с одновременной клинико-лабораторной оценкой каждые 7 дней в период госпитализации, далее 1 раз в 14 дней в течение 2-го месяца и до восстановления референтных лабораторных показателей в условиях дневного стационара или амбулаторно. Специалисты амбулаторного этапа наблюдения могли связаться с лечащим врачом пациента дистанционно для согласования сроков повторной госпитализации. Дополнительные исследования и консультации специалистов проводили по индивидуальным показаниям. Эффективность терапии оценивалась по следующим моторным шкалам:

- качественная неврологическая оценка моторных навыков младенцев, раздел 2 (Hammersmith Infant Neurological Exam 2, HINE-2);
- тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Development, CHOP INTEND) – балльная оценка моторных навыков детей, не способных к самостоятельному передвижению;
- шкала оценки моторных функций при СМА больницы Хаммерсмит (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFME) – балльная оценка моторных навыков детей, способных к самостоятельному передвижению [7].

Моторные шкалы применяли в зависимости от возраста и функционального статуса пациента. Клиническую динамику оценивали ежедневно в течение 30 дней после введения ГЗТ, далее 1 раз в 6 мес в течение 24 мес.

Результаты

Данное исследование относится к ретроспективным и охватывает 19 пациентов: 8 девочек, 11 мальчиков. Средний возраст пациентов на момент начала терапии – 9,1 мес (диапазон: от 27 дней жизни до 34 мес). Молекулярно-генетическим методом у всех детей был подтвержден диагноз СМА 5q в рамках программы неонатального ($n = 6$ (31,6 %)) или селективного ($n = 13$ (68,4 %)) скрининга: 8 детей имели 2 копии гена *SMN2*, 11 детей – 3 копии гена *SMN2*. На основе клинических проявлений дети имели разные клинические варианты заболевания: пресимптоматическая СМА – 5 (26,3 %), СМА I типа – 8 (42,1 %), СМА II типа – 6 (31,5 %) случаев. Таким образом, ГЗТ была инициирована у 5 (26,3 %) детей на доклиническом или раннем клиническом этапе болезни, а у 14 (73,6 %) детей проведена на фоне клинических проявлений. У 6 (31,5 %) пациентов из группы манифестной СМА выявлены коморбидные заболевания: белково-калорийная недостаточность

Таблица 1. Нежелательные явления генозаместительной терапии у 19 пациентов со спинальной мышечной атрофией
Table 1. Adverse events of gene replacement therapy in 19 patients with spinal muscular atrophy

Нежелательное явление Adverse event	Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)
Лихорадка 1–3 дня Pyrexia within 1–3 days	6 (31)
Снижение аппетита/отказ от еды Decreased appetite/refusal to eat	7 (36)
Рвота/тошнота Vomiting/nausea	8 (42)
Вздутие живота Bloating	1 (5)
Снижение общей двигательной активности, слабость, сонливость Decreased general motor activity, weakness, drowsiness	2 (10)
Снижение диуреза Decreased diuresis	1 (5)

($n = 4$ (21,0 %)), острая внебольничная бронхопневмония ($n = 1$ (5,2 %)), острый гастроэнтерит ($n = 1$ (5,2 %)). Продолжительность наблюдения составила 24 мес.

При оценке переносимости ГЗТ у 17 (89,4 %) пациентов зафиксировано как минимум 1 нежелательное явление, ассоциированное с инфузией ОА: пирексия, снижение общей двигательной активности, сонливость, снижение аппетита/отказ от еды, диспепсические расстройства, снижение диуреза (табл. 1).

У всех детей в течение первых 2–5 дней после проведения ГЗТ нежелательные явления регрессировали без дополнительной терапевтической коррекции. Одновременно у всех детей, получивших ГЗТ, фиксировались лабораторные показатели (табл. 2).

Все 19 (100 %) детей получали кортикостероидную терапию *per os* в дозе 1 мг/кг. У 1 (5,2 %) пациента на фоне предшествующего гастроэнтерита была кратковременная рвота, купированная на фоне инфузионной терапии. Иммуноопосредованная гиперферментемия с уровнями АЛТ, АСТ <2 ВГН развилась у 15 (78,9 %) детей во временном диапазоне 3–4 нед (1-я волна); у 2 (10,5 %) детей регистрировали 2-ю волну гиперферментемии (на 7–8-й неделе) с уровнями АЛТ, АСТ <2 ВГН, что потребовало пролонгации стероидной терапии в дозе 1 мг/кг в течение 2–3 мес до нормализации показателей. У 3 (15,7 %) пациентов уровни трансаминаз повышались в диапазоне >2 ВГН <5 , что потребовало увеличения дозы стероидов до 2 мг/кг и пролонгирования отмены преднизолона в течение 4–6 мес. У 1 (5,2 %) пациента в связи с выраженной

иммуноопосредованной гепатотоксичностью при уровнях АЛТ, АСТ >5 ВГН была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 20 мг/кг с положительным эффектом (нормализация через 4 нед). У всех 4 (21,0 %) пациентов с умеренными и выраженными иммуноопосредованными печеночными реакциями повышения фракций билирубина и гипокоагуляции зарегистрировано не было.

Тромбоцитопения развивалась у пациентов как на доклинической ($n = 4$ (20 %)), так и на манифестной стадии СМА ($n = 11$ (55 %)). Нормализация количества тромбоцитов происходила чаще в диапазоне от 2 до 4 нед. Тромбоцитопения ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ длительностью >4 нед была характерна для детей старшего возраста и пациентов с отягощенным коморбидным фоном. У 1 (5 %) пациента (возраст 23 мес, белково-калорийная недостаточность умеренной степени тяжести, гастроэнтерит за 3 нед до ГЗТ) тромбоцитопения сохранялась в течение 11 мес после ГЗТ, достигая минимального значения $42 \times 10^9/\text{л}$. У другого пациента минимальное количество тромбоцитов составило $92 \times 10^9/\text{л}$, нормализация показателя зафиксирована через 2 нед. У всех 15 (78,9 %) детей с тромбоцитопенией кожно-геморрагический синдром и микротромботическая микроангиопатия не зарегистрированы.

Уровень тропонина I <2 ВГН отмечен в 10 (50 %) случаях в диапазоне 2–8 нед с нормализацией показателя в течение последующих 2–3 нед на фоне приема поддерживающих доз преднизолона. У 1 (5 %) пациента на доклиническом этапе СМА зафиксировано исходное повышение уровня тропонина I >10 ВГН с постепенным его снижением после ГЗТ до субнормальных значений через 11 мес наблюдения на фоне пролонгированного приема преднизолона в дозе 1 мг/кг. При электрокардиографии, эхокардиографии данных, указывающих на гипоксическое поражение миокарда, ни у одного пациента с повышением уровня тропонина I не выявлено.

До ГЗТ у 6 (30 %) пациентов зафиксирован отягощенный коморбидный фон: умеренная ($n = 3$ (15,7 %)) и легкая ($n = 1$ (5 %)) белково-калорийная недостаточность (индекс массы тела 16,0–17,9 кг/м²), бронхопневмония ($n = 1$ (5 %)), острый гастроэнтерит вирусной этиологии ($n = 1$ (5 %)). У 2 (10 %) пациентов имело место сочетание белково-калорийной недостаточности и инфекционного заболевания. При динамическом наблюдении у этих пациентов регистрировались выраженные клинические симптомы (пирексия, отказ от еды, снижение диуреза, вялость/сонливость), затяжные иммуноопосредованные печеночные реакции (до 4–6 мес), регрессировавшие на фоне инфузионной терапии или спонтанно. У 1 (5 %) ребенка с респираторной задолженностью и белково-калорийной недостаточностью возникла необходимость в наложении гастростомы из-за дисфагии и хронической микроаспирации.

Таблица 2. Лабораторные показатели после проведения генозаместительной терапии ($n = 19$)

Table 2. Laboratory parameters after gene replacement therapy ($n = 19$)

Лабораторный показатель Laboratory parameter	Число пациен- тов, n (%) Number of patients, n (%)	Лабораторные отклонения, сроки нормализации, изменение тактики лечения Associated deviations, normalization periods, treatment changes
Уровни АЛТ, АСТ <2 ВГН ALT, AST levels <2 ULN	16 (80)	Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы через 2–3 нед, нормализация от 2 до 3,5 мес An increase in gamma-glutamyl transferase level was noted after 2–3 weeks, laboratory parameters returned to normal within from 2 to 3.5 months
Уровни АЛТ, АСТ >2 ВГН <5 ALT, AST levels >2 ULN <5	2 (10)	Клинических признаков нет, уровень билирубина и коагулограмма в норме. Доза кортикостероидов повышена до 2 мг/кг, нормализация уровня ферментов в среднем до 6 мес No symptoms, the bilirubin level and coagulogram were normal. The dose of corticosteroids is increased to 2 mg/kg, laboratory parameters returned to normal within 6 months
Уровни АЛТ, АСТ >5 ВГН ALT, AST levels >5 ULN	1 (5)	Пульс-терапия 30 мг/кг, нормализация показателей от 4–6 мес, длительное повышение уровня трансаминаз <2 ВГН Pulse therapy 30 mg/kg, laboratory parameters returned to normal within 4–6 months, prolonged increase in transaminases level <2 ULN
Тромбоциты <100 × 10 ⁹ /л Platelets <100 × 10 ⁹ /l	2 (10)	Пациент 1: минимальное количество тромбоцитов 42 × 10 ⁹ /л, нормализация показателя через 2 мес. Кожно-геморрагический синдром отсутствовал, самочувствие не нарушалось. Диурез в пределах нормы. Пациент 2: минимальное количество тромбоцитов 92 × 10 ⁹ /л, нормализация через 2 нед. Кожно-геморрагический синдром отсутствовал, самочувствие не нарушалось. Диурез в пределах нормы First patient: minimum platelets 42 × 10 ⁹ /l, laboratory parameters returned to normal within 2 months. Skin hemorrhagic syndrome was absent, well-being was not impaired. Amount of urine within normal. Second patient: minimum platelets 92 × 10 ⁹ /l, laboratory parameters returned to normal within 2 weeks. Skin hemorrhagic syndrome was absent, well-being was not impaired. Amount of urine within normal
Тропонин I Troponin I	11 (55)	У 10 (52,6 %) пациентов <2 ВГН. Сократительная функция миокарда в норме. Нормализация от 2 нед до 2 мес. У 1 (5,2 %) пациента >10 ВГН, выявлено до генозаместительной терапии. Сократительная функция миокарда в норме в течение всего периода наблюдения. Нормализация через 11 мес. Всем пациентам с повышением показателя проводили ультразвуковую кардиографию, осмотр кардиолога In 10 (52.6 %) patients <2 ULN. The contractile function of the myocardium is normal. Normalization is from 2 weeks to 2 months. In 1 (5.2 %) patient >10 ULN, detected before gene replacement therapy. The contractile function of the myocardium is normal during the entire follow-up period. Normalization is 11 months. All patients with an increased troponin I level underwent ultrasonic cardiography and cardiologist examination

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Note. ULN — the upper limit of the norm; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase.

Все отклонения лабораторных показателей имели различные сроки нормализации — от 10 дней до 11 мес; значимого клинического ухудшения у пациентов не отмечено. Пролонгированные и наиболее выраженные лабораторные отклонения чаще наблюдались у детей старшей возрастной группы и на фоне отягощенного коморбидного статуса.

Оценка эффективности терапии. За время наблюдения у 17 (85 %) пациентов отмечено улучшение двигательных функций: уверенное удержание головы ($n = 4$ (20 %)), освоение навыка независимого сидения ($n = 5$ (25 %)), самостоятельная ходьба ($n = 8$ (40 %)). В когорте детей с независимой ходьбой преобладали дети, получившие ГЗТ на доклинической стадии ($n = 5$ (25 %));

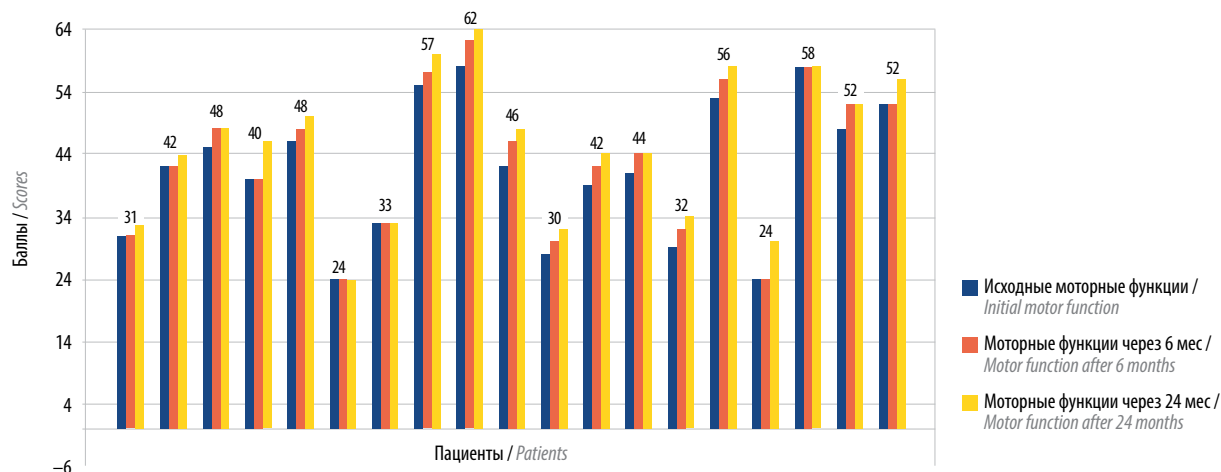


Рис. 1. Динамика показателей по шкале CHOP INTEND с графическим отражением новых моторных навыков у детей после генозаместительной терапии в течение 24 мес наблюдения ($n = 19$)

Fig. 1. The dynamics of indicators on the CHOP INTEND scale with graphic reflection of new motor skills in children after gene replacement therapy during 24 months of follow-up ($n = 19$)

2 (10 %) ребенка со СМА II типа (в возрасте 23 и 34 мес) ходили до ГЗТ, но у них улучшился паттерн ходьбы и повысилась переносимость физической нагрузки; 1 (5 %) ребенок (СМА II типа, ГЗТ в 13 мес) овладел навыком независимого передвижения, пересел из инвалидного кресла. В 2 (10 %) случаях клинического улучшения не было достигнуто, однако заболевание не прогрессировало. Средние изменения суммарной оценки по моторным шкалам составили: по CHOP INTEND — +16,1 балла, по HFMSE1 — +13,5 балла. Динамика показателей по шкале CHOP INTEND с графическим отражением новых моторных навыков у детей после ГЗТ в течение 24 мес показана на рис. 1.

Обсуждение

Представлены результаты применения ГЗТ препаратом ОА детям в возрасте 1–34 мес жизни, со СМА 5q с 2 или 3 копиями *SMN2* на разных этапах манифестации болезни, осуществленного в условиях муниципального многопрофильного детского стационара. Длительность наблюдения составила 24 мес.

У 6 (30 %) детей диагноз СМА был выявлен и подтвержден молекулярным методом при неонатальном скрининге. У 5 (25 %) из них не было клинических проявлений болезни, средний возраст проведения ГЗТ составил 24,6 дня жизни. В этой когорте пациентов нежелательные явления (пирексия, слабость или сонливость, рвота, снижение аппетита) носили транзиторный и невыраженный характер, что согласуется с результатами исследования SPRINT об отсутствии выраженных нежелательных реакций после ГЗТ у бессимптомных пациентов со СМА в возрасте ≤ 6 нед [15].

В 13 (65 %) случаях диагноз СМА был заподозрен и подтвержден молекулярно-генетическими методами

при селективном скрининге, средний возраст детей составил 11,2 мес. У этих детей ГЗТ проведена на фоне умеренного или значительного регресса моторных навыков. Лабораторные показатели в основном включали иммуноопосредованные реакции со стороны печени, транзиторную тромбоцитопению $<100 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня тропонина I <2 ВГН. Наиболее частыми были иммуноопосредованные реакции со стороны печени, не превышающие 2 ВГН. Нарушения коагуляции не было выявлено ни в одном случае. У 3 (15 %) пациентов выявлено более значительное повышение уровня трансаминаз: АЛТ, АСТ >2 ВГН <5 , без значимых клинических нарушений. Для снижения этих иммуноопосредованных реакций доза преднизолона была увеличена до 2 мг/кг с дальнейшей пролонгацией приема до нормализации лабораторных показателей. У 1 (5 %) ребенка зафиксирована выраженная гиперферментемия >5 ВГН, купированная пульс-терапией метилпреднизолоном. Другими лабораторными изменениями иммуноопосредованная гиперферментемия не сопровождалась. Это согласуется с данными литературы о том, что у 31 % пациентов, получивших препарат ОА, отмечено повышение активности трансаминаз, купирующееся изменением доз и длительностью приема стероидов [12–14, 18, 20].

Уменьшение числа тромбоцитов ниже $<100 \times 10^9/\text{л}$ отмечено у 2 (10 %) пациентов в возрасте старше 24 мес: в 1-м случае выявлена тромбоцитопения до $42 \times 10^9/\text{л}$, развившаяся на первой неделе после ГЗТ, с последующей нормализацией через 2 нед; во 2-м случае выявлена тромбоцитопения $92 \times 10^9/\text{л}$, также зафиксированная на первой неделе после ГЗТ, с восстановлением числа тромбоцитов через 2 мес (данный пациент имел умеренную белково-энергетическую

недостаточность, перенес острый гастроэнтерит накануне ГЗТ). Геморрагический синдром не выявлен ни в одном случае. По данным литературы, снижение числа тромбоцитов после ГЗТ максимально происходит в течение первой недели после ГЗТ и может достигать 4 % с последующим восстановлением в течение 2 нед [9, 16–18].

До сих пор нет единого мнения о причинах повышения уровня тропонина I [7, 17]. В когорте с клинической респираторной задолженностью описаны случаи с повышением уровня тропонина I и гипоксическим повреждением миокарда [9]. В нашей когорте краткосрочное повышение уровня тропонина I (<2 ВГН) отмечалось у 10 (50 %) пациентов, со спонтанной нормализацией уровня фермента в период 21–45 дней. У 1 пациента (доклиническая стадия СМА) уровень тропонина I был повышен исходно до >10 ВГН. После ГЗТ у этого ребенка зафиксировано медленное снижение уровня тропонина I до субнормальных значений <2 ВГН в течение 11 мес без каких-либо клинических нарушений (осмотр кардиолога, эхокардиограмма без изменений). Подобных случаев с выраженными исходными значениями уровня тропонина I в доступной литературе не обнаружено, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Иммуноопосредованная тромботическая микроангиопатия (ТМА) характеризуется тромбоцитопенией, гемолитической анемией, острым поражением почек [7, 9]. Клинически в дебюте ТМА описаны угнетение сознания, судороги, артериальная гипертензия, кожный геморрагический синдром, уменьшение количества выделяемой мочи [7, 9]. По опубликованным данным, ТМА чаще регистрируют в течение первых 8 нед после применения препарата ОА [9]. В некоторых случаях начало развития ТМА смещается на более ранние сроки, что объясняется активацией иммунной системы на фоне инфекции и вакцинации [9]. В нашей когорте ТМА не развилась ни у одного пациента.

Таким образом, нежелательные явления в группе детей с манифестными типами СМА также имели транзиторный характер при разной степени выраженности и не сопровождалась клиническим утяжелением состояния, требующим перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Эти данные согласуются с результатами исследований по эффективности ГЗТ у детей с манифестными формами СМА: STRIVE-US [17], STRIVE-EU [17] и START [18]. Необходимо отметить, что у пациентов на фоне отягощенного коморбидного фона нежелательные явления (пирексия, вялость, рвота, вздутие живота, отказ от еды) имели более затяжной (>5 дней) характер: у 1 (5 %) пациента отмечалось кратковременное снижение диуреза, 4 (20 %) пациентам

потребовались проведение инфузионной терапии и пролонгация приема стероидов до 4–6 мес. Это согласуется с описанными в литературе нежелательными явлениями у пациентов в возрасте старше 12 мес и с отягощенным коморбидным фоном [12, 20].

Динамическая оценка моторного развития после ГЗТ. У 5 (26,35 %) детей на доклиническом этапе СМА (все пациенты выявлены при неонатальном скрининге и имели 3 копии гена *SMN2*), моторное развитие соответствовало возрастной норме: дети в декретированные сроки формировали устойчивое удержание головы, независимое сидение и ходьбу. Интересен тот факт, что среди больных с грубым неврологическим регрессом оказался 1 (5,2 %) ребенок, выявленный при неонатальном скрининге (2 копии гена *SMN2*; перенес острую внебольничную бронхопневмонию, имел белково-калорийную недостаточность). В связи с острым инфекционным заболеванием ГЗТ у него была отсрочена до возраста 2,5 мес. Динамика по CHOP INTEND составила +2 балла, однако потребовалось наложение гастростомы из-за хронической микроаспирации.

Манифестным по СМА 13 (65 %) детям молекулярный диагноз СМА был подтвержден по результатам селективного скрининга: 7 (35 %) детей имели 2 копии гена *SMN2*, 6 (30 %) детей – 3 копии гена *SMN2*. В этой когорте фиксировалась задержка или неполное формирование моторных навыков; немоторные проявления СМА (респираторная недостаточность, дисфагия) не прогрессировали; жизнеугрожающих нарушений и летальных исходов, связанных с ГЗТ, не зафиксировано ни в одном случае.

Таким образом, средние изменения суммарной оценки по моторным шкалам ($n = 19$ (100 %)) составили: по CHOP INTEND – +16,1 балла, по HFMSE – +13,5 балла. Эффективность ГЗТ была оптимальной у детей на доклиническом этапе СМА. Полученные нами данные согласуются с результатами, полученными другими авторами, изучавшими эффективность ГЗТ у детей на досимптоматическом и манифестном этапах СМА в младенческом и раннем детском возрасте [15, 17, 18].

Выводы

Таким образом, опыт применения ГЗТ в условиях Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий г. Санкт-Петербурга свидетельствует об эффективности и относительной безопасности ОА для лечения детей в возрасте 1–34 мес жизни со СМА 5q с 2 или 3 копиями *SMN2* на различных этапах клинической манифестации заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Boemer F., Caberg J.H., Dideberg V. et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord* 2019;29(5): 343–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.02.003
2. Schwartz O., Vill K., Pfaffenlehner M. et al. Clinical effectiveness of newborn screening for spinal muscular atrophy: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Pediatr* 2024;178(6): 540–7. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2024.0492
3. Cooper K., Nalbant G., Sutton A. et al. Systematic review of newborn screening programmes for spinal muscular atrophy. *Int J Neonatal Screen* 2024;10(3):49. DOI: 10.3390/ijns10030049
4. Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
5. Prior T.W. Spinal muscular atrophy diagnostics. *J Child Neurol* 2007;22(8):952–6. DOI: 10.1177/0883073807305668
6. Efimova I.Y., Zinchenko R.A., Marakhonov A.V. et al. epidemiology of spinal muscular atrophy based on the results of a large-scale pilot project on 202,908 newborns. *Pediatr Neurol* 2024;156:147–54. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.04.015
7. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 83 с. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_1. Proximal spinal muscular atrophy 5q: clinical guidelines. Ministry of Health of Russia, 2021. 83 p. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_1.
8. Диль А.В., Назаров В.Д., Сидоренко Д.В. и др. Исследование особенностей генетических изменений гена *SMN1* при спинальной мышечной атрофии 5q. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(3):36–44. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-36-44
9. Dil A.V., Nazarov V.D., Sidorenko D.V. et al. Characteristics of genetic changes in the *SMN1* gene in spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(3): 36–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/22228721-2022-12-3-36-44
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Золгенсма (раствор для инфузий). Регистрационное удостоверение № ЛП-007675 от 09.12.2021. Instructions for medical use of the drug Zolgensma (solution for infusion). Registration certificate № ЛП-007675 dated December 09, 2021. (In Russ.).
11. Постановление Правительства Российской Федерации от 21 мая 2021 г. № 769 «Об утверждении Правил обеспечения оказания медицинской помощи (при необходимости за пределами Российской Федерации) конкретному ребенку с тяжелым жизнеугрожающим или хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо группам таких детей» (с изменениями и дополнениями). Decree of the Government of the Russian Federation No. 769 dated May 21, 2021 “On approval of the rules for providing medical care (if necessary outside the Russian Federation) to a specific child with a serious life-threatening or chronic disease, including rare (orphan) disease, or groups of such children” (with amendments and additions). (In Russ.).
12. Артемьева С.Б., Папина Ю.О., Шидловская О.А. и др. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(1): 29–38. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38. Artemyeva S.B., Papina Yu.O., Shidlovskaya O.A. et al. Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) in real clinical practice in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(1): 29–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38
13. Кокорина А.А., Никитин С.С. Промежуточный анализ результатов лечения детей раннего возраста со спинальной мышечной атрофией 5q, получивших генозаместительную терапию препаратом онасемноген абепарвовек. *Клинические наблюдения. Вопросы современной педиатрии* 2022;21(6S): 535–47. DOI: 10.15690/vsp.v21i6S.2497
14. Kokorina A.A., Nikitin S.S. Interim analysis of treatment outcomes of young children with 5q spinal muscular atrophy on gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec. Clinical observations. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics* 2022;21(6S):535–47. (In Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v21i6S.2497
15. Hoy S.M. Onasemnogene abeparvovec: First global approval. *Drugs* 2019;79(11):1255–62. DOI: 10.1007/s40265-019-01162-5
16. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F. et al. Onasemnogene abeparvovec 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. DOI: 10.1038/s41591-022-01866-4
17. Al-Zaidy S.A., Kolb S.J., Lowes L. et al. AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: Comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis* 2019;6(3):307–17. DOI: 10.3233/JND-190403
18. Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A. 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6
19. Mendell J.R., Al-Zaidy S.A., Lehman K.J. et al. Five-year extension results of the phase I START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol* 2021;78(7): 834–41. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1272
20. CTEP Trial Development and Conduct. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
21. Невмержицкая К.С., Сапего Е.Ю., Морозова Д.А. Краткосрочная безопасность и эффективность онасемноген абепарвовека у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии* 2021;20(6S):589–94. DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2367
22. Nevmerzhitskaya K.S., Sapego E.Yu., Morozova D.A. Short-term safety and efficacy of onasemnogene abeparvovec in 10 patients with spinal muscular atrophy: Cohort study. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics* 2021;20(6S):589–94. (In Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2367

Благодарность. Авторы выражают благодарность главному врачу А.В. Гостимскому, заместителю главного врача Р.О. Дзанаговы и заместителю главного врача по педиатрии К.В. Бручикову за административную поддержку исследования.

Acknowledgement. The authors are grateful to the Chief Physician A.V. Gostimskiy, Deputy Chief Physician R.O. Dzanagova and Deputy Chief Pediatrician K.V. Bruchikov for the administrative support of the study.

Вклад авторов

Л.М. Щугарева: разработка дизайна исследования;

В.Д. Королева: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание вводной части статьи;

О.В. Потешкина: получение данных анализа.

Authors' contributions

L.M. Shchugareva: development of the research design;

V.D. Koroleva: analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the introductory part of the article;

O.V. Poteshkina: obtaining analysis data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.М. Щугарева / L.M. Shchugareva: <https://orcid.org/0000-0002-2447-3174>

В.Д. Королева / V.D. Koroleva: <https://orcid.org/0000-0002-6304-8074>

О.В. Потешкина / O.V. Poteshkina: <https://orcid.org/0000-0001-9569-0793>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий». От всех законных представителей пациентов получено письменное информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies. All legal representatives of patients signed written informed consent for the participation of children in the study.