

А.А. Кокорина<sup>1</sup>, С.С. Никитин<sup>2</sup><sup>1</sup> Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда», Тюмень, Российская Федерация<sup>2</sup> МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

# Промежуточный анализ результатов лечения детей раннего возраста со спинальной мышечной атрофией 5q, получивших генозаместительную терапию препаратом онасемноген абепарвовек. Клинические наблюдения

## Контактная информация:

Кокорина Анна Александровна, врач-невролог Детского лечебно-реабилитационного центра «Надежда»

Адрес: 625048, Тюмень, ул. Хохрякова, 80/1, тел.: +7 (3452) 25-72-95, e-mail: ChAA01@yandex.ru

Статья поступила: 01.09.2022, принята к печати: 16.12.2022

**Обоснование.** Онасемноген абепарвовек — первый препарат для генозаместительной терапии на базе вектора аденоассоциированного вируса (AAV9), при однократном введении пациенту со спинальной мышечной атрофией (СМА) 5q приводит к замене отсутствующего или дефектного гена SMN1 на его функциональную копию, результатом чего является нормализация выработки белка выживаемости мотонейронов (SMN). **Цель исследования** — оценить эффективность, безопасность, а также причины разного ответа на лечение после однократного введения онасемноген абепарвовек 5 пациентам со СМА 5q I и II типов при сопоставлении исходного статуса с результатами оценки в продолженном наблюдении в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Представлены промежуточные результаты продолженного наблюдения детей со СМА 5q, имеющих по 2–3 копии гена SMN2: с типом I — 2 мальчика и 1 девочка, однократно получившие онасемноген абепарвовек в возрасте 4 и 7 мес, с типом II — 2 девочки, получившие терапию в возрасте 11 и 16 мес. **Результаты.** У 4 из 5 пациентов в течение первых 2 нед от введения препарата вирус-вектора наблюдалось кратковременное контролируемое повышение температуры тела (максимально у пациента 5 — до 38,5 °C), у всех 5 детей — повышение аминотрансфераз; у 1 пациента выявлено значимое повышение аминотрансфераз в периоде сенсibilизации (> 10 от верхней границы нормы (ВГН)); у 1 ребенка — отсроченное значимое повышение аминотрансфераз (> 20 ВГН); у 1 пациента — повышение трансаминаз (> 3 ВГН) после отмены вынужденной длительной терапии глюкокортикостероидами, проводившейся в соответствии с инструкцией по применению препарата. У всех пациентов при оценке двигательного статуса по функциональным моторным шкалам CHOP INTEND / HFMSE отмечен положительный и сохраняющийся во времени ответ на терапию. Более значимый ответ отмечен у пациентов с менее агрессивным исходным II типом СМА 5q, имеющих по 3 копии гена SMN2. **Заключение.** Лечение детей со СМА 5q препаратом онасемноген абепарвовек относительно безопасно, однако необходимо продолжить изучение развития нежелательных явлений и механизмов их возникновения, несомненно, также требуется продолженное длительное наблюдение за реципиентами для накопления знаний о влиянии препарата на организм человека.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, дети, генозаместительная терапия, онасемноген абепарвовек, нежелательные явления, эффективность, безопасность, CHOP INTEND, HFMSE

**Для цитирования:** 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):535–547. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2497>

## ОБОСНОВАНИЕ

Проксимальная спинальная мышечная атрофия (СМА) 5q — самый частый генетический вариант из группы спинальных мышечных атрофий с аутосомно-рецессивным типом наследования [1, 2]. В зависимости от времени дебюта классифицируется на I–IV типы [3, 4]. При естественном течении СМА 5q I типа является одной из ведущих причин смерти младенцев первого года жизни [4, 5]. Достижения современных методов этиопатогенетической терапии за последние годы изменили течение болезни и качество жизни пациентов. Препарат онасемноген абепарвовек на основе вирусного векто-

ра рекомендован для однократного введения детям со СМА 5q, с предпочтительной шириной терапевтического окна до 2 лет жизни. Все специалисты единодушны во мнении, что эффективность терапии тем выше, чем раньше осуществлено однократное введение онасемноген абепарвовек [6–8]. В реальной клинической практике часто возникают ситуации, когда диагноз устанавливается на разных сроках от момента рождения, но при этом в рамках, позволяющих провести терапию в рекомендованные сроки. Разная эффективность терапии, назначенной при сходных проявлениях болезни у разных больных, требует анализа данных помимо сроков начала лечения.

### Цель исследования

Изучить в условиях реальной клинической практики индивидуальные особенности естественного развития СМА 5q до получения пациентами препарата онасемноген абепарвовек, оценить нежелательные явления и ответ на терапию в раннем и отсроченном периодах, сопоставить исходные данные с результатами продолженного наблюдения за развитием двигательных навыков, оценить возможные причины, влияющие на эффективность и безопасность препарата онасемноген абепарвовек.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

К настоящему времени продолжается наблюдение группы из 14 детей с подтвержденным молекулярно-генетическим методом диагнозом СМА 5q. Все дети получили однократное внутривенное введение генозаместительного препарата онасемноген абепарвовек в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и в последующем были направлены под наблюдение и курацию врача-невролога в Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда» (г. Тюмень) в период с августа 2019 по август 2022 г.

В настоящий промежуточный анализ по результатам лечения детей препаратом онасемноген абепарвовек при СМА 5q вошли 5 из 14 детей раннего возраста: с I типом — 2 мальчика (с 2 и 3 копиями гена *SMN2*) и одна девочка (с 2 копиями гена *SMN2*), получившие введение препарата в 4, 7 и 7 мес жизни соответственно; со II типом — 2 девочки, имеющие по 3 копии гена *SMN2*, получившие введение препарата в 11 и 16 мес жизни. Диагноз был поставлен детям: с I типом — в 2, 5 и 6 мес жизни; со II типом — в 9 и 14 мес жизни. Исходы у всех представленных в промежуточном анализе пациентов регистрировались не позднее 30 августа 2022 г. Первичная оценка по функциональной моторной шкале CHOP INTEND у одного мальчика со СМА I типа (пациент 4)

проведена через 7 мес после однократного введения препарата онасемноген абепарвовек, что превысило запланированные сроки оценки в связи с удаленностью места жительства пациента и недостаточной приверженностью семьи к соблюдению условий наблюдения за состоянием ребенка.

Для оценки двигательного статуса использовались функциональные моторные шкалы, применяемые для пациентов со СМА 5q. Для лежачих / не сидячих пациентов — тест Филадельфийской детской больницы для оценки двигательных функций у младенцев с нервно-мышечными заболеваниями (CHOP INTEND), для сидячих пациентов — расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE). Также всем пациентам применялась оценка неврологического статуса с описанием двигательных навыков и механизмов их реализации (шкала ВОЗ по развитию больших моторных навыков у младенцев и детей раннего возраста).

Согласно инструкции по применению препарата и данным клинических исследований, для оценки нежелательных явлений анализировались следующие лабораторные показатели: общий анализ крови (нейтрофилы, моноциты, тромбоциты, эритроциты, гемоглобин и пр.), биохимические маркеры крови (АсТ, АлТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТП, билирубин, КФК, КФК-МВ, тропонин I и пр.), показатели коагулограммы (ПТИ, ПВ), а также общие соматические реакции организма (пирексия, рвота, диарея, отказ от еды и пр.). Все пациенты, согласно инструкции по применению препарата онасемноген абепарвовек, получали иммуносупрессию глюкокортикостероидами (ГКС) длительностью от 3 до 9 мес в зависимости от степени выраженности изменений лабораторных показателей.

Проведены проспективная оценка исходов, ретроспективный анализ выбранных данных о течении болезни до введения препарата, нежелательных явлениях в остром

Anna A. Kokorina<sup>1</sup>, Sergei S. Nikitin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Children's treatment and rehabilitation center "Nadezhda", Tyumen, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

## Interim Analysis of Treatment Outcomes of Young Children with 5q Spinal Muscular Atrophy on Gene Replacement Therapy with Onasemnogene Apeparvovec. Clinical Observations

**Background.** Onasemnogene apearvovec is the first gene replacement therapy medication based on the adeno-associated viral vector (AAV9). One injection to a patient with 5q spinal muscular atrophy (SMA) leads to replacement of the missing or defective *SMN1* gene with its functional copy. It leads to normalization of survival motor neuron protein (SMN) production. **Objective.** The aim of the study is to evaluate efficacy, safety, and causes of different responses to therapy after single administration of onasemnogene apearvovec in 5 patients with 5q SMA (types I and II) comparing the baseline status with the results of continued monitoring in real clinical practice in Russian Federation. **Methods.** Interim results of continued follow-up of children with 5q SMA with 2–3 copies of the *SMN2* gene are presented: 2 boys and 1 girl with type I who received single dose of onasemnogene apearvovec at 4 and 7 months of age; and 2 girls with type II who received therapy at 11 and 16 months of age. **Results.** Short-term controlled fever was observed in 4 out of 5 patients during first 2 weeks after viral vector therapy administration (max in patient 5 — up to 38.5 °C). All 5 children had transaminases increase, 1 patient — significant transaminases increase during the sensitisation period (> 10 from upper normal level (UNL)), 1 patient — delayed significant transaminases increase (> 20 UNL), 1 patient — transaminases increase (> 3 UNL) after discontinuation of long-term therapy with glucocorticosteroids (according to prescribing information). All patients had shown positive and sustained response to therapy over time at motor status assessment via CHOP INTEND / HFMSE scales. The more significant response was observed in patients with less aggressive baseline 5q SMA type II with 3 copies of the *SMN2* gene. **Conclusion.** Onasemnogene apearvovec is relatively safe medication for management of children with 5q SMA. Thus, the development of adverse events and their mechanisms should be further studied, as well as long-term follow-up of recipients is required to gather knowledge on this medication effects on human body. **Keywords:** spinal muscular atrophy, children, gene replacement therapy, onasemnogene apearvovec, adverse events, efficacy, safety, CHOP INTEND, HFMSE

**For citation:** Kokorina Anna A., Nikitin Sergei S. Interim Analysis of Treatment Outcomes of Young Children with 5q Spinal Muscular Atrophy on Gene Replacement Therapy with Onasemnogene Apeparvovec. Clinical Observations. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6S):535–547. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2497>

и отсроченном периодах (данные медицинской документации, архив динамических лабораторных анализов, сведения, предоставленные законными представителями пациентов). Оценка исходов проводилась в следующих срезах: лабораторный профиль — период сенсибилизации организма препаратом генозаместительной терапии, весь период приема гормональной иммуносупрессивной терапии, период отмены гормонотерапии. Продолжительность наблюдения за пациентами в исследовании от момента введения вирус-векторного препарата составила от 3 до 12 мес к моменту написания статьи.

У всех пациентов оценивали (табл. 1):

- отсутствие событий, которые могут быть расценены как связанные с применением препарата вирус-векторной терапии осложнения крайней степени (летальный исход);
- любые нежелательные явления, возникшие на введение вирус-векторного препарата, — общие соматические и по лабораторному профилю (изменение уровня тромбоцитов, изменение уровня моноцитов, нарушение показателей коагулограммы — изменение протромбинового индекса и протромбинового времени (ПТИ, ПВ), изменение уровня трансаминаз (АсТ, АлТ), изменение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), изменение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), изменение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), кардиотоксичность — изменение уровня тропонина I и КФК-МВ);
- изменения лабораторных показателей (у пациентов в представленных случаях — повышение АсТ, АлТ), требующие продолжения гормональной терапии свыше 3 мес;
- изменение количественной суммарной оценки по моторным шкалам CHOP INTEND / HFMSE (перевод и оценочная система по шкале CHOP INTEND представлены в клинических рекомендациях Минздрава России «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q» (2021) [9]; перевод и оценочная система по шкале HFMSE<sup>1</sup> представлены в Приложении к настоящей статье);
- увеличение моторных навыков согласно основным этапам моторного развития детей раннего возраста у реципиентов генозаместительной терапии во времени.

Выявленные значимые нежелательные явления — степень 3 и выше по СТАЕ 5.0<sup>2</sup> (2017) были рассмотрены отдельно (табл. 2).

У пациентов, получивших генозаместительную терапию, проведен анализ основных характеристик болезни, особенностей статуса к моменту инициации терапии и использованных способов лечения, которые могут влиять на естественное течение СМА 5q (табл. 3):

- возраст дебюта болезни;
- тип СМА 5q;
- число копий гена *SMN2*;
- симптомы манифестации болезни;
- время, прошедшее от дебюта симптомов до постановки диагноза;
- прецедент предшествующей патогенетической терапии;
- наличие ортопедических осложнений основного заболевания, которые способны снизить ответ на терапию

или вызвать регрессию положительной динамики и на которые достаточно сложно влиять: дисплазия тазобедренных суставов, в том числе до степени подвывихов и вывихов, сколиотическая деформация позвоночника, перекос таза надтазового/подтазового генеза, деформация нижних конечностей — *genu valgum*, плоско-вальгусная деформация стоп.

Также рассмотрена динамика крупной моторики на фоне терапии, которая не оценивалась по шкалам (табл. 4).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом у всех пациентов выявлена типичная клиническая картина СМА 5q I–II типов. При обращении родителей в связи с задержкой двигательного развития у всех больных был выявлен синдром мышечной гипотонии, что совпадает с данными литературы [10]. Только у одного пациента это послужило поводом для немедленного исключения СМА 5q, у остальных детей задержка диагноза составила от 3 до 8 мес. После установления диагноза трое из пяти детей (пациенты 1, 2 и 3) до однократного введения онасемноген абепарвовета получали приобретенный родителями самостоятельно препарат патогенетической терапии рисдиплам в течение 10, 19 и 30 дней соответственно [11]. У большинства пациентов в периоде сенсибилизации организма вирус-векторным препаратом отмечались кратковременное контролируемое повышение температуры тела (максимально до 38,5 °С у пациента 5), слабость, нарушение питания, повышение аминотрансфераз; у части пациентов наблюдалось значимое повышение аминотрансфераз, отсроченное значимое повышение аминотрансфераз, повышение аминотрансфераз после отмены терапии ГКС. Описанные изменения в периоде сенсибилизации соответствовали данным литературы [6–8]. Один пациент до момента постановки диагноза демонстрировал значимую патологическую сонливость на фоне крайне быстрой физической утомляемости (пациент 1). Ниже приведен более подробный анализ двух индивидуальных клинических случаев.

### Пациент 1

Диагноз СМА 5q II типа поставлен в возрасте 14 мес. С 6 мес жизни ребенка родители отметили задержку двигательного развития. Приобретенные моторные навыки до постановки диагноза и получения терапии: на четвереньках не могла одновременно поднимать перекрестные руку и ногу, самостоятельно садилась и сидела, поднималась на коленях; поставленная у бортика кровати, могла пройти 6 шагов приставным шагом. В 11 мес перенесла коронавирусную инфекцию с регрессом двигательных навыков. В 13 мес невролог заподозрил СМА 5q, что было подтверждено генетическим анализом. Родители самостоятельно обеспечили терапию патогенетическим препаратом рисдиплам, который ребенок получал 19 дней с отменой за 7 дней до введения генозаместительной терапии в возрасте 16 мес. Со слов родителей, со 2-го дня приема рисдиплама в стандартной дозе отмечены стабилизация состояния и улучшение отдельных, ранее ухудшившихся, навыков. Масса тела на момент введения онасемноген абепарвовета — 9030 г. Оценка по шкале HFMSE = 26 баллов. На следующий день после введения препарата наблюдались повышение температуры тела до 38,1 °С, двукратная рвота; далее в течение трех дней температура тела была субфебрильной, в течение 5 дней — ежедневные рвоты (до 3–4 раз за день), вялость, резкое снижение аппетита. На 6-е сут состояние ребенка потребовало инфузионной дезинтоксикационной терапии. На 7-е сут

<sup>1</sup> См. Приложение.

<sup>2</sup> Общие терминологические критерии для нежелательных явлений 5.0 (2017). Доступно по: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf). Ссылка активна на 22.12.2022.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patients' characteristics

Показатели	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Пол	женский	мужской	женский	мужской	женский
Возраст дебюта, мес	6	1	6	1,5	1
Возраст инициации терапии, мес	16	4	11	7	7
Тип СМА	II	I	II	I	I
Число копий гена <i>SMN2</i>	3	2	3	3	2
Баллы по шкале CHOP INTEND	н/п	17	39	20	23
Баллы по шкале HFMSE	26	н/п	н/п	н/п	н/п
Масса тела при инициации терапии, г	9030	5650	8000	8364	6300
Максимальное изменение по шкалам в баллах	HFMSE 34	CHOP INTEND 36	HFMSE 24*	CHOP INTEND 41	CHOP INTEND 33
Уровень тромбоцитов (референсные значения)	$49 \times 10^9/\text{л}$ (150–580)	$253 \times 10^9/\text{л}$ (150–580)	$42 \times 10^9/\text{л}$ (150–580)	$461 \times 10^9/\text{л}$ (150–580)	$245 \times 10^9/\text{л}$ (150–580)
Уровень моноцитов (референсные значения)	$2,8 \times 10^9/\text{л}$ (0,38–1,26)	$1,9 \times 10^9/\text{л}$ (0,53–1,8)	$2,66 \times 10^9/\text{л}$ (0,38–1,26)	$2,4 \times 10^9/\text{л}$ (0,00–1,00)	$0,30 \times 10^9/\text{л}$ (0,09–0,60)
Уровень нейтрофилов (референсные значения)	$1,42 \times 10^9/\text{л}$ (1,1–5,8)	$1,07 \times 10^9/\text{л}$ (0,8–3,8)	$1,07 \times 10^9/\text{л}$ (0,8–3,8)	$0,6 \times 10^9/\text{л}$ (н/д)	$2,71 \times 10^9/\text{л}$ (2,04–5,08)
Уровень АсТ (референсные значения)	959 Ед/л (< 42)	79 Ед/л (< 42)	807 Ед/л (< 42)	131 Ед/л (9–80)	323 Ед/л (15–60)
Уровень АлТ (референсные значения)	853 Ед/л (< 40)	нормальные значения	1044 Ед/л (< 40)	142 Ед/л (13–45)	208 Ед/л (13–48)
Уровень ЛДГ (референсные значения)	1030 Ед/л (91–295)	582 Ед/л (91–295)	529 Ед/л (91–295)	567 Ед/л (195–450)	623 Ед/л (180–430)
Уровень ГГТП (референсные значения)	41,39 Ед/л (3–30)	21 Ед/л (3–30)	125 Ед/л (< 38,0)	20 МЕ/л (6–92)	21,60 Ед/л (1,00–39,00)
Уровень ЩФ (референсные значения)	145,12 Ед/л (60–400)	271 Ед/л (50–350)	595 Ед/л (50–350)	135,7 МЕ/л (113–443)	117 Ед/л (124–341)
Показатель коагулограммы (референсные значения)	ПТИ 108% (70–120)	ПТИ 153% (70–120)	ПТИ 151% (70–120)	ПВ 10,0 с (9,5–12,8)	ПВ 12,1 с (9,9–13,4)
Продолжительность приема ГКС, нед	36	12	18	12	12
УЗИ органов брюшной полости	нет изменений	нет изменений	Гепатомегалия, вторичные изменения поджелудочной железы	Спленомегалия, расщепленный тип строения ЧЛС почек, пиелозктазия нижнего сегмента левой почки, уплотнение ЧЛС почек	Гепатомегалия
Продолжительность наблюдения после введения препарата, мес	9	3	12	10	10

Примечание. СМА — спинальная мышечная атрофия 5q; шкала CHOP INTEND — тест Филадельфийской детской больницы для оценки двигательных функций у младенцев с нервно-мышечными заболеваниями; шкала HFMSE — расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит; н/п — неприменимо для шкалы HFMSE (в данном случае неприменимо ввиду того, что пациенты не достигли функционального статуса «сидящий пациент» к моменту тестирования моторных функций), н/д — нет данных; АсТ — аспартатаминотрансфераза; АлТ — аланинаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ПТИ — протромбиновый индекс; ПВ — протромбиновое время; ГКС — глюкокортикостероиды; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЧЛС — чашечно-лоханочная система; <\*> — пациент достиг способности сидеть самостоятельно, что позволило оценивать его по шкале HFMSE.

Note. SMA (CMA) — 5q spinal muscular atrophy; CHOP INTEND — Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders; HFMSE — Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; н/п (н/п) — not applicable for HFMSE (due to the fact that patients did not reach the functional status of “sedentary patient” by the time of motor functions testing); NA (н/д) — no data available; AST (AcT) — aspartate transaminase; ALT (AlT) — alanine transaminase; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase; GGT (ГГТП) — gamma-glutamyltranspeptidase; AP (ЩФ) — alkaline phosphatase; PI (ПТИ) — prothrombin index; PT (ПВ) — prothrombin time; GCS (ГКС) — glucocorticosteroids; US (УЗИ) — ultrasound; CPS (ЧЛС) — calices-pelvis system; <\*> — patient achieved the ability to sit on his own, it has allowed to assess him on HFMSE scale.



**Таблица 2.** Степень отклонения лабораторных показателей у 5 пациентов, получивших однократное введение генозаместительного препарата онасемноген абепарвовек, в соответствии с классификацией критериев нежелательных явлений CTCAE 5.0 (2017)  
**Table 2.** Laboratory differences in 5 patients who received single dose of gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec according to CTCAE 5.0 (2017)

Пациент	Период сенсибилизации / отсроченный период		
	АсТ	АлТ	ГТП
1	> 10 ВГН (степень 3) / > 5ВГН (степень 3)	> 10 ВГН (степень 3) / > 5 ВГН (степень 3)	степень 1 / норма
2	< 3ВГН (степень 1) / < 3 ВГН (степень 1)	норма/норма	норма/норма
3	3ВГН (степень 1) / > 10 ВГН (степень 3)	норма / > 20 ВГН (степень 4)	> 4 ВГН (степень 2)
4	< 3 ВГН (степень 1) / < 3 ВГН (степень 1)	норма / > 3 – < 5 ВГН (степень 2)	норма/норма
5	> 3 – < 5 ВГН (степень 2) / < 3 ВГН (степень 1)	> 3 – < 5ВГН (степень 2) / норма	норма/норма

Примечание. АсТ — аспартатаминотрансфераза; АлТ — аланинаминотрансфераза; ГТП — гамма-глутамилтрансептидаза; ВГН — верхняя граница нормы. CTCAE 5.0 (2017): grade 1 – grade 5 (смерть) — Общие терминологические критерии для нежелательных явлений 5.0 (2017): степень 1 – степень 5 (смерть); для АсТ/АлТ: grade 1 – до 3 ВГН, grade 2 — > 3 – 5 ВГН, grade 3 — > 5 – 20 ВГН, grade 4 — > 20 ВГН; для ГТП: grade 1 — до 2,5 ВГН, grade 2 — 2,5–5 ВГН, grade 3 — > 5 – 20 ВГН, grade 4 — > 20 ВГН.

Note. AST (AcT) — aspartate transaminase; ALT (AlT) — alanine transaminase; GGT (ГТП) — gamma-glutamyltranspeptidase; UNL (ВГН) — upper normal level. CTCAE 5.0 (2017): grade 1 – grade 5 (fatal outcome) — Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0 (2017): grade 1 – grade 5 (fatal outcome); for AST/ALT: grade 1 – to 3 UNL, grade 2 — > 3 – 5 UNL, grade 3 — > 5 – 20 UNL, grade 4 — > 20 UNL; for GGT: grade 1 — up to 2,5 UNL, grade 2 — 2,5–5 UNL, grade 3 — > 5 – 20 UNL, grade 4 — > 20 UNL.

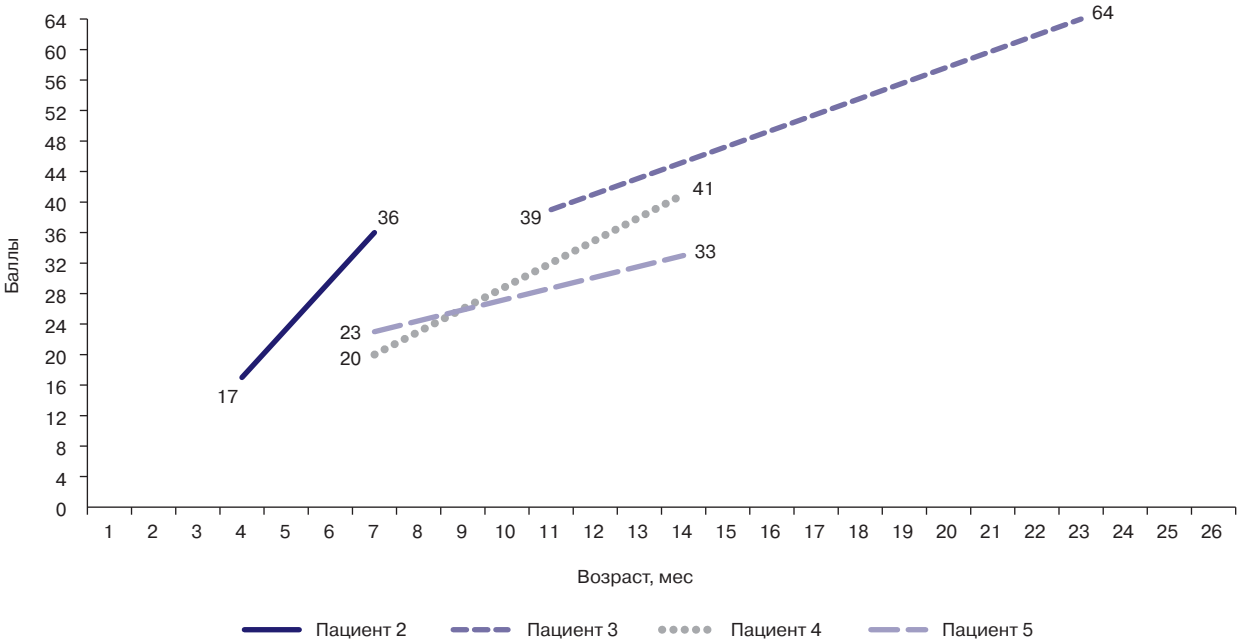
**Таблица 3.** Характеристики пациентов до введения генозаместительной терапии  
**Table 3.** Patients' characteristics before gene replacement therapy

Параметр	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Тип СМА	II	I	II	I	I
Число копий гена SMN2	3	2	3	3	2
Возраст дебюта, мес	6	1	6	1,5	1
Исходный функциональный статус	«сидячий пациент»	«лежащий / не сидячий пациент»	«лежащий / не сидячий пациент»	«лежащий / не сидячий пациент»	«лежащий / не сидячий пациент»
Максимальные исходные большие моторные навыки	Ползание на четвереньках (не реципрокное), самостоятельная посадка, сидение без поддержки, при постановке у опоры — ходьба вдоль опоры до 6 шагов	Нет навыков	Подъем и удержание головы в положении «лежа на животе»	Нет навыков	Нет навыков
Ведущий симптомокомплекс в дебюте болезни, выделенный врачом при осмотре	Задержка двигательного развития, патологическая сонливость на фоне быстрой физической утомляемости, мышечная гипотония, тремор кистей рук	Минимальная двигательная активность с регрессией, мышечная гипотония, арефлексия, быстрая утомляемость при кормлении, фасцикуляции в языке, парадоксальный тип дыхания, деформация грудной клетки	Регресс приобретенных двигательных навыков, мышечная гипотония с дефицитом произвольных движений, гипо-/арефлексия, фасцикуляции в языке, парадоксальный тип дыхания	Задержка двигательного развития, мышечная гипотония, фасцикуляции в языке	Фасцикуляции в языке, минимальная двигательная активность, мышечная гипотония, арефлексия, нарушение питания (очень мало ела, поперхивания при глотании), запоры
Период времени от дебюта симптомов до постановки диагноза, мес	8	38 дней	3	3,5	5
Предшествующая патогенетическая терапия	Рисдиплам	Рисдиплам	Рисдиплам	Не получал	Не получал
Наличие ортопедических осложнений	Дисплазия тазобедренных суставов, genu valgum, плоско-вальгусная установка стоп	Дисплазия тазобедренных суставов	Дисплазия тазобедренных суставов	Дисплазия тазобедренных суставов	Дисплазия тазобедренных суставов

**Таблица 4.** Динамика навыков крупной моторики у 5 больных со СМА 5q на фоне терапии  
**Table 4.** Major motor skills dynamics in 5 patients with 5q SMA on therapy

Пациент	Навыки до старта терапии	Крайняя точка наблюдения
1	Стоит с поддержкой	Ходит без поддержки
2	Не удерживает голову в вертикальном положении	Удерживает голову в вертикальном положении до 2 мин
3	Удерживает голову в вертикальном положении, поворачивается со спины на бока, не сохраняет пассивно приданное положение «сидя»	Уверенно сидит при пассивной посадке, стоит на четвереньках с поднятой головой при размещении, самостоятельно переходит в положение «сидя» из положения «стоя на четвереньках»
4	Не удерживает голову даже в вертикальном положении, не поднимает голову, лежа на животе	До 20 с сохраняет положение «лежа на животе с опорой на предплечья и высоко поднятой головой» при размещении, в положении «сидя на коленях родителя» самостоятельно поднимает опущенную голову, поворачивает голову из стороны в сторону, уверенно сидит при пассивной посадке, в тьюторах на голеностопные суставы стоит без поддержки до 2 мин
5	Не удерживает голову даже в вертикальном положении, не поднимает голову, лежа на животе	Научилась переворачиваться со спины на живот; находясь в кресле-опоре, удерживает голову без головодержателя в течение полутора часов, если голова опускается, то может поднять ее самостоятельно

**Рисунок.** Динамика моторных навыков у 4 пациентов со СМА 5q, получивших однократное введение онасемноген абепарвовек, по шкале CHOP INTEND  
**Figure.** Motor skills dynamics in 4 patients with 5q SMA after single dose of onasemnogene abeparvovec according to CHOP INTEND scale



**Примечание.** Пациент 2 — число копий гена *SMN2* = 2; пациент 3 — число копий гена *SMN2* = 3 (пациент 3 в процессе наблюдения достиг способности сидеть, по шкале CHOP INTEND достиг максимального балла, был переведен на оценочную систему HFMSE, по которой достиг оценки 24 балла); пациент 4 — число копий гена *SMN2* = 3, пациент 5 — число копий гена *SMN2* = 2. Пациент 1 (число копий гена *SMN2* = 3) за 6 мес после введения вирус-вектора набрал +8 баллов по шкале HFMSE (с 26 до 34 баллов).  
**Note.** Patient 2 — number of *SMN2* gene copies = 2; patient 3 — number of *SMN2* gene copies = 3 (patient 3 reached the ability to sit during observation, achieved maximum score according to CHOP INTEND, was transferred to HFMSE scoring system and achieved score of 24 points); patient 4 — number of *SMN2* gene copies = 3, patient 5 — number of *SMN2* gene copies = 2. Patient 1 (number of *SMN2* gene copies = 3) scored +8 points on HFMSE scale (from 26 to 34 points) 6 months after viral vector administration.

отмечен рост трансаминаз: АлТ — до 853,57 Ед/л (норма < 40 Ед/л), АсТ — до 959,03 Ед/л (норма < 42 Ед/л), повышение ЛДГ до 1030,53 Ед/л (норма 91–295 Ед/л), повышение ГПТ до 41,39 Ед/л (норма 3–30 Ед/л). Была назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг/сут в/в капельно № 5. Пероральную гормонотерапию получала в течение 5 мес по дезэскалационной схеме, и к моменту отмены наблюдалось стойкое снижение трансаминаз: АлТ — до 61 Ед/л, АсТ — до 48 Ед/л. Со слов родителей, через 2–3 нед после отмены гормонотерапии на фоне

соматического благополучия отмечены повышение температуры тела до субфебрильных значений (37,3–37,5 °С), потливость и вялость. Плановый контроль лабораторного профиля через месяц после отмены гормонов выявил повторное повышение уровня трансаминаз (АлТ — до 210 Ед/л, АсТ — до 190 Ед/л) без признаков печеночной недостаточности. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости — без патологии. Возобновлена гормонотерапия преднизолоном в дозе 5 мг/сут со снижением трансаминаз через 5 дней. Консультирована

врачом-гастроэнтерологом: «Гепатит минимальной степени активности неуточненной этиологии (аутоиммунного генеза?)»). Неврологический статус через 6 мес после терапии: ползает реципрокно (две перекрестные опорные точки конечностей могут одновременно находиться над опорной поверхностью); садится самостоятельно, сидит длительно; встает у опоры при помощи; стоит без поддержки и опоры без обуви и ортезов до 10 с и дольше; в супрамалеолярных ортезах ходит с опорой на стены и предметы интерьера, с поддержкой за одну руку; может сделать до 3 шагов без ортезов и обуви. Оценка по шкале HFMSE = 34 балла из 66. К моменту написания статьи моторные навыки продолжают улучшаться — девочка ходит без помощи средств опоры и поддержки, может ходить без ортезов и обуви. Заболевание осложнилось ортопедическими нарушениями: дисплазией тазобедренных суставов с индексом миграции головок бедренных костей до 30% справа и 25% слева, *genu valgum*, плоско-вальгусной установкой стоп с формирующимися деформациями, сколиозом грудопоясничного отдела позвоночника I степени; паттерн походки асимметричный. Жалобы со стороны родителей: аппетит снижен, масса тела — 9300 г, нет ожидаемой прибавки массы тела в течение 9 мес, наблюдался период общей слабости без признаков соматического заболевания, мышечной слабости (в последнее время отказывается ходить).

#### Пациент 5

Диагноз поставлен в 6 мес. Со 2-го дня жизни мать заметила у ребенка «тремор» языка. На 5-й день жизни оценена неврологом как здоровый новорожденный. В возрасте 1 мес, со слов матери, эпизод затруднения дыхания во сне, купировавшийся при вертикализации. Родители обратили внимание на сниженную двигательную активность и быструю истощаемость при кормлении. В 4,5 мес не поднимала голову в положении «лежа на животе», в положении «лежа на спине» пассивно оставалась в позе «лягушки». Периодически поперхивалась и закашливалась при глотании; объем поглощаемого питания — 15 мл за кормление; опорожнение кишечника только с микроклизмой. В 7 мес ребенок получил внутривенную инфузию препаратом онасемноген абепарвоген; масса тела на момент терапии — 6300 г. Исходная оценка по шкале CHOP INTEND = 23 балла. ЭхоКГ — открытое овальное окно 2 мм, лево-правый сброс. В первые 3 дня после введения препарата в периоде сенсibilизации отмечались нежелательные явления: повышение температуры тела до 38,5 °C, срыгивания. На 3-й день — повышение АсТ до 73,7 Ед/л (норма 15–60), на 7-й день — АсТ до 323,0 Ед/л, АлТ — 208,0 Ед/л (норма 13–48), ЛДГ — 623,0 Ед/л (180–430). Через 1,5 мес — повышение тропонина I до 17 нг/л (норма < 9,0). Далее наблюдалось постепенное снижение превышающих нормативы показателей крови. Планово по дескалационной схеме на фоне нормализации аминотрансфераз через 3 мес от введения отменена гормонотерапия. Тропонин I пришел в норму к концу 2-го мес от введения. Первые результаты терапии, отмеченные родителями: на 2-й день появились активные движения в одной руке, через 1,5 мес, лежа на спине, начала поворачиваться корпусом на бок в обе стороны, начала лучше контролировать положение головы вертикально на руках у родителя; улучшилось глотание и опорожнение кишечника. Через 3 и 6 мес от введения препарата оценка по шкале CHOP INTEND составляла 31 балл, что было расценено как стабилизация состояния. Повторная оценка по шкале CHOP INTEND через месяц от предыдущей = 33 балла. Относительно скромная динамика

ка моторных функций, вероятно, коррелирует с тяжестью состояния на момент инициации терапии. К моменту написания статьи и последнего среза наблюдения на фоне режимных реабилитационных мероприятий через 9 мес от введения вирус-векторного препарата констатируется: научилась переворачиваться со спины на живот; находясь в кресле-опоре, удерживает голову без головодержателя в течение 1,5 ч, если голова опускается, то может поднять ее самостоятельно, появилась опора на вытянутые руки при размещении с поддержкой (фиксацией) головы. По результатам наблюдения 10 мес от инициации терапии при приверженности режимным занятиям и соблюдению всех рекомендаций к сопровождению открыт вопрос об оценке достаточности ожидаемого эффекта от лечения. Ожидается плановая динамическая оценка по шкале CHOP INTEND.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме результатов наблюдения

Генозаместительная терапия препаратом онасемноген абепарвоген показала относительную безопасность его применения у детей со СМА 5q, соответствующих критериям, изложенным в инструкции по применению препарата [12]. У большинства пациентов отмечались контролируемые явления конституциональной токсичности (пирексия, слабость, вялость), явления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, поносы) — до степени 1–2, согласно Общим терминологическим критериям для нежелательных явлений 5.0 (2017). У четырех пациентов наблюдался транзиторный реактивный иммуноопосредованный моноцитоз в периоде сенсibilизации вирус-вектором. У двух пациентов отмечалась транзиторная тромбоцитопения до степени 3, согласно Общим терминологическим критериям для нежелательных явлений 5.0 (2017). У всех пациентов в лабораторных исследованиях наблюдались отклонения в виде повышения трансаминаз (АсТ, АлТ) как в периоде сенсibilизации, так и в отсроченном периоде от введения препарата (у двух — до степени 3 и 4). У одного пациента вместе с повышением трансаминаз до степени 3 наблюдалось повышение ГГТП до степени 2. Все пациенты показали положительный сохраняющийся во времени ответ на терапию в виде улучшения моторных навыков по шкалам CHOP INTEND и HFMSE. Это совпадает с данными литературы о более значимом и продолжающемся во времени ответе у пациентов с менее агрессивным II типом СМА 5q, большим числом копий гена SMN2 [6, 8, 13].

### Ограничения наблюдения

Ограничения, связанные с выборкой:

- недостаточный размер выборки — вектор возможных отклонений в таком случае может быть значимым;
- различная приверженность и частота наблюдения за пациентами внутри выборки по причине разной удаленности проживания от наблюдателя — с учетом первой и крайней точек наблюдения за пациентами выборки, анализа промежуточных данных посредством сбора данных, продолженного анализа развития крупной моторики с видеорегистрацией данных, даже при отсутствии возможности тестирования по функциональным шкалам, вектор возможных отклонений не должен быть значимым для полученных результатов исследования;
- разная длительность наблюдения за пациентами от момента экспозиции при оценке исходов (3–12 мес) — вектор возможных отклонений может иметь важное значение для достоверности результатов исследования.

Ограничения, связанные с показателями, анализируемыми в наблюдении:

- при анализе ретроспективных данных из медицинской документации пациентов в некоторых случаях не хватало данных для скрупулезности анализа — вектор возможных отклонений в данном случае не должен влиять на результат исследования, но данный факт может препятствовать пониманию механизмов развития нежелательных реакций;
- факт сравнения результатов тестирования по функциональным шкалам разными специалистами и факт наличия артефактов в некоторых случаях при функциональном тестировании с учетом поправки на детальное описание навыков крупной моторики и видеорегистрации данных не должны приводить к значимым отклонениям в результатах исследования.

### Интерпретация результатов наблюдения

Синдром мышечной гипотонии у ребенка первых 6 мес жизни требует обязательной дифференциальной диагностики со СМА 5q [7]. Очевидный регресс двигательных навыков в дебюте СМА 5q может проявляться на фоне перенесенного инфекционного заболевания или на фоне иной антигенной сенсибилизации иммунной системы организма (вакцинация). Вялый тетрапарез с задержкой двигательного развития и минимальной двигательной активностью в возрасте первых 2 мес жизни в сочетании с фасцикуляциями в языке, парадоксальным типом дыхания и скелетными деформациями значимо повышают вероятность положительной диагностики СМА 5q тяжелого течения (СМА I типа). Шкала оценки моторных навыков CHOP INTEND — чувствительный инструмент, нацеленный главным образом на исследование возможности антигравитационных движений в сегментах конечностей и туловища, — играет роль для диагностики СМА, определения исходного уровня моторики и тяжести течения болезни, для динамической оценки моторных функций на фоне терапии основного заболевания, особенно для пациентов со СМА I типа. Если пациент за время наблюдения, даже при приросте баллов по шкале CHOP INTEND, не достигает возможности сидеть самостоятельно, встает вопрос о том, достигнут ли значимый ожидаемый эффект терапии. Патологическая сонливость ребенка на фоне физической утомляемости маскирует симптомы основного заболевания. Предшествующая бридж-терапия патогенетическим препаратом может оказывать быстрый эффект в стабилизации состояния ребенка по основному заболеванию. Это ставит вопрос о бридж-терапии в качестве «скорой помощи» для профилактики гибели мотонейронов в период ожидания того вида терапии, который, по мнению медицинских специалистов, в наибольшей степени способен модифицировать течение заболевания у конкретного реципиента. В группе исследований нами не было показано достоверной зависимости увеличения роста нежелательных явлений (НЯ) и их тяжести, наблюдаемых после генозаместительной терапии, от предшествующей иной патогенетической терапии. Однако необходимость клинических исследований и анализа данных реальной клинической практики таких прецедентов с оценкой эффективности и безопасности очевидно необходима. Рост НЯ и их тяжесть на введение вирус-векторного препарата больше зависим, по нашим данным, от возраста и массы тела реципиента, что определяет нагрузку вектор-геномами. Складывается впечатление, что ключевую роль в развитии значимых НЯ играют индивидуальные иммунные и биохимические генетически обусловленные реакции организма, что требует дальнейшего

изучения. Повышение температуры тела, сопровождающееся вялостью, рвотой, отказом от еды/питья, в периоде сенсибилизации вирус-векторным препаратом — вероятный предиктор проявления гепатотоксичности. Необходимость в гормональной пульс-терапии в периоде сенсибилизации вирус-векторным препаратом — возможный предиктор отсроченного иммуноопосредованного синдрома цитолиза с преимущественным вовлечением клеток печени, обусловленным биодистрибуцией препарата. Проявление гепатотоксичности в виде реактивного повышения аминотрансфераз в периоде сенсибилизации организма вирус-векторным препаратом, вероятно, связано с непосредственным его влиянием на орган-мишень, в то время как проявление гепатотоксичности в отсроченном периоде, в особенности при отмене ГКС-терапии, может свидетельствовать об аутоиммунном повреждении печени. Повторная волна роста аминотрансфераз после стойкого снижения на фоне уменьшения дозы гормонов (вплоть до отмены) — предиктор синдрома цитолиза гепатоцитов аутоиммунного генеза. Это подтверждается положительной реакцией при повторном назначении минимальных доз ГКС. Очевидная стагнация, а затем и продолженное улучшение моторных навыков говорят об эффективности препарата в отношении основного заболевания у реципиентов, соответствующих показаниям к применению препарата согласно инструкции. Нами предполагается, что стаж болезни и возраст на момент инициации терапии в когорте детей в возрасте до двух лет не являются критериями прогноза эффективности генозаместительной терапии и не позволяют определять возрастной ценз для потенциальных реципиентов вирус-векторного препарата. Иными словами, пациент, получивший вирус-векторную терапию СМА 5q в более старшем возрасте, может иметь ответ на терапию не меньший, а возможно, и больший, чем пациент младшего возраста. В этом случае очевидна роль клинического типа СМА 5q, исходных моторных навыков и числа копий гена *SMN2*, однако иные, неочевидные на сегодняшний день, индивидуальные особенности организма и генетические модификаторы остаются неизученными. Вероятно, большее значение при регламентировании крайнего возраста пациентов к генозаместительной терапии имеет исходная оценка рисков развития серьезных НЯ на фоне терапии. В этом отношении важен поиск достоверных индивидуальных маркеров как успешности потенциальной терапии, так и риска развития возможных НЯ терапии. При тяжелом течении СМА 5q I типа доказательством эффективности терапии могут служить не только улучшение и стабилизация моторных навыков пациента, но и позитивные изменения в респираторном статусе, функции глотания и пищеварения. Важным для понимания вектора развития болезни является поиск индивидуальных биомаркеров, способных влиять на течение болезни и ответ на терапию, в том числе и выбор терапии, и внедрение их в клиническую лабораторную практику. Небольшая продолжительность периода наблюдения за пациентами, получившими генозаместительную терапию, в настоящем обсервационном исследовании и даже в медицинской практике лечения СМА 5q в целом определяет необходимость продолженного всестороннего изучения безопасности применения и эффективности вирус-векторного препарата. Также необходимо обратить внимание на то, что в представленных случаях три пациента кратковременно получали пероральный препарат, модифицирующий сплайсинг гена *SMN2* (рисдиплам), что можно расценивать как факт дополнительной терапии, инициированной родителем



ми [8]. Результаты наблюдения за этими тремя пациентами требуют сопоставления с результатами наблюдения за больными со сходной тяжестью болезни и сходным временем начала терапии — как на монотерапии риздипламом, так и на монотерапии онасемноген абепарвовексом. Ортопедические осложнения основного заболевания, которые успели сформироваться у ребенка до этиопатогенетической терапии, сохраняющаяся предрасположенность к ним ввиду патогенеза основного заболевания (мышечная слабость), часто асимметричный паттерн позы и реализации движений, недостаточный и ошибочный режим постурального контроля наряду с появившейся возможностью увеличения двигательной нагрузки после получения этиопатогенетической терапии в условиях продолженного роста скелета ребенка и увеличения его массы тела, вероятно, могут в дальнейшем оказать влияние на моторные функции пациента — спровоцировать их стагнацию и возможный дальнейший регресс.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ опыта применения генозаместительной терапии онасемноген абепарвовексом у детей со СМА 5q с оценкой безопасности и эффективности в реальной клинической практике остается важной задачей для медицинского сообщества. В настоящем сообщении показаны относительная безопасность применения генозаместительной терапии и ее эффективность за период наблюдения от 3 до 12 мес от момента однократного введения вирус-векторного препарата. Показана необходимость дальнейшего изучения механизмов развития индивидуальных нежелательных явлений, приверженного и длительного наблюдения пациентов после применения терапии. Результаты представленного исследования вносят

вклад в клинический опыт по лечению и наблюдению за пациентами со СМА 5q.

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Коллектив авторов выражает признательность семьям пациентов за предоставленные данные медицинской документации, архивные фото-/видеоданные, за добросовестное отношение к сбору данных анамнеза и за готовность к сотрудничеству.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to the patients' families for the provided medical data, archival photo and video, for their responsibility in history taking and for their willingness to cooperate.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

### ORCID

**А.А. Кокорина**

<https://orcid.org/0000-0001-5622-6226>






**С.С. Никитин**

<https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:71. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-71>
2. Pino MG, Rich KA, Koeb SJ. Update on Biomarkers in Spinal Muscular Atrophy. *Biomark Insights.* 2021;16:11772719211035643. doi: <https://doi.org/10.1177/11772719211035643>
3. Gregoret C, Ottonello G, Chiarini MB, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1509–e1514. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2278>
4. Cances C, Vlodavets D, Comi GP, et al. Natural history of type 1 spinal muscular atrophy: a retrospective, global, multicenter study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):300. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02455-x>
5. Barnerias C, Quijano S, Mayer M, et al. Multicentric study of medical care and practices in spinal muscular atrophy type 1 over two 10-year periods. *Arch Pediatr.* 2014;21(4):347–354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2014.01.017>
6. Артемьева С.Б., Папина Ю.О., Шидловская О.А. и др. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма (онасемноген абепарвовекс) в реальной клинической практике в России // *Нервно-мышечные болезни.* — 2022. — Т. 12. — № 1. — С. 29–38. — doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-1-00-00> [Artemyeva SB, Papina YuO, Shidlovskaya OA, et al. Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) in real clinic practice in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases.* 2021;12(1):29–38. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-1-00-00>]
7. Невмержицкая К.С., Сапего Е.Ю., Морозова Д.А. Краткосрочная безопасность и эффективность онасемногена абепарвовекса у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — Т. 20. — № 6S. — С. 589–594. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2367> [Nevmerzhietskaya KS, Sapego EYu,

- Morozova DA. Short-Term Safety and Efficacy of Onasemnogene Abeparvovec in 10 Patients with Spinal Muscular Atrophy: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(6S):589–594. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2367>
8. Friesse J, Geitmann S, Holzwarth D, et al. Safety Monitoring of Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy with Onasemnogene Abeparvovec — A Single Centre Experience. *J Neuromusc Dis.* 2021;8(2):209–216. doi: <https://doi.org/10.3233/JND-200593>
9. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q: клинические рекомендации. — Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. — 83 с. [Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya 5q: Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. 83 p. (In Russ).] Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_1). Ссылка активна на 22.12.2022.
10. Mercuri E, Pera MC, Brogna C. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:435–448. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00021-7>
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Эврисди. Регистрационное удостоверение № ЛП-006602 от 26.11.2020. [Instructions for medical use of the drug Evrysdi. Registration certificate № ЛП-006602 dated December 26, 2020. (In Russ).]
12. 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).]
13. Jablonka S, Hennlein L, Sendtner M. Therapy development for spinal muscular atrophy: perspectives and neurodegenerative disorders. *Neurol Res Pract.* 2022;4(1):2. doi: <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00162-9>

Smartnet & PNCR ШКАЛА ОЦЕНКИ МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ СМА БОЛЬНИЦЫ ХАММЕРСМИТ (HFMSE) 07/03/09							
ФИО			Дата рождения				
Дата оценки			Время, затраченное на обследование				
Дата операции на позвоночнике			Оценивающий специалист				
Пожалуйста, обведите <b>наивысший уровень</b> самостоятельных движений в настоящее время							ОК = ограничено контрактурой
<b>НЕТ</b> — Переворачивается — Ползает в положении сидя — Ползает на животе/четвереньках — Ходит с костылями/ходунками — Ходит с ортезом — Ходит самостоятельно							
Комментарии .....							
Проба	Инструкция	2	1	0	ОК	Б =	Комментарии
							Б = балл
<b>1. Способность сидеть на скамье/стуле</b> Может сидеть на краю скамьи или на скамье/полу Запишите лучший увиденный вариант	<i>Ты можешь сидеть на скамье/стуле без опоры на руки, пока я считаю до 3? (Без опоры под спину/с опорой или без опоры ногами)</i>	Может сидеть без опоры на руки, пока врач считает до 3 и более	Необходима опора на одну руку для удержания баланса, пока врач считает до 3	Необходима опора на обе руки для удержания баланса. Не способен сидеть			<b>Элемент 1</b> Преобладающее положение позвоночника   Преобладающее положение нижних конечностей   
<b>2. Способность сидеть с выпрямленными ногами</b> Ноги прямые = колени могут быть согнуты, но коленные чашечки должны быть обращены вверх, лодыжки должны быть расположены не дальше чем в 10 см друг от друга	<i>Ты можешь сидеть на полу/скамье с выпрямленными ногами без опоры на руки, пока я считаю до 3?</i>	Может сидеть на полу/скамье с выпрямленными ногами без опоры на руки, пока врач считает до 3	Может сидеть на полу/скамье с выпрямленными ногами с опорой на одну руку, пока врач считает до 3	Может сидеть с выпрямленными ногами с опорой на обе руки, пока врач считает до 3.  Или не способен сидеть с выпрямленными ногами			Обведите преобладающее положение позвоночника и нижних конечностей
<b>3. Способность коснуться головы одной рукой в положении сидя</b> Рука должна коснуться головы выше уровня ушей	<i>Ты можешь коснуться одной рукой головы, не наклоняя голову?</i>	Может дотронуться до головы одной рукой. Голова и туловище остаются в стабильном положении	Может дотронуться до головы рукой только наклонив голову	Не может достать до головы рукой, даже с помощью движения головы и туловища			Пр/Л
<b>4. Способность коснуться головы двумя руками в положении сидя</b> Руки должны коснуться головы выше уровня ушей.	<i>Ты можешь коснуться головы обеими руками одновременно, не наклоняя голову?</i>	Может положить кисти обеих рук на голову через стороны. Голова и туловище остаются в стабильном положении	Может положить кисти рук на голову, но только наклонив голову, наклонившись в сторону, перебирая руками или по одной	Не может поднести кисти обеих рук к голове			
<b>5. Способность повернуться со спины на бок</b>	<i>Ты можешь повернуться со спины на бок в обоих направлениях? Постарайся не использовать руки</i>	Может повернуться со спины на бок в обе стороны	Может повернуться со спины только на один бок (Пр/Л)	Не может повернуться ни на один бок			Плечи перпендикулярны поверхности мата. Туловище и бедра на одной линии
<b>6. Способность перевернуться с живота на спину через правый бок</b>	<i>Ты можешь перевернуться с живота на спину в обоих направлениях?</i>	Переворачивается на спину через правый бок без помощи рук	Переворачивается на спину, используя руку, чтобы оттолкнуться/подтянуть себя	Не может перевернуться на спину			
<b>7. Способность перевернуться с живота на спину через левый бок</b>		Переворачивается на спину через левый бок без помощи рук	Переворачивается на спину, используя руку, чтобы оттолкнуться/подтянуть себя	Не может перевернуться на спину			
<b>8. Способность перевернуться со спины на живот через правый бок</b>	<i>Ты можешь перевернуться со спины на живот в обоих направлениях?</i>	Переворачивается на живот через правый бок без помощи рук	Переворачивается на живот, используя руку, чтобы оттолкнуться/подтянуть себя	Не может перевернуться на живот			
<b>9. Способность перевернуться со спины на живот через левый бок</b>		Переворачивается на живот через левый бок без помощи рук	Переворачивается на живот, используя руку, чтобы оттолкнуться/подтянуть себя	Не может перевернуться на живот			

Проба	Инструкция	2	1	0	ОК	Б =	Комментарии Б = балл
<b>10. Способность лечь из положения сидя</b>	Ты можешь лечь из положения сидя, контролируя свои движения?	Может лечь, контролируя свои движения — через положение лежа на боку или держась за одежду	Может лечь, но заваливается вперед или перекачивается на бок	Не может лечь или падает на спину			
<b>11. Способность встать в упор на предплечья</b>	Ты можешь подняться на локтях и удерживать это положение, пока я считаю до 3?	Может приподняться на локтях с поднятой головой и удерживать данное положение, пока врач считает до 3	Если придать пациенту необходимое положение, удерживает его, пока врач считает до 3	Невыполнимо			
<b>12. Способность поднять голову из положения лежа на животе</b>	Ты можешь поднять голову и удерживать ее, держа руки вдоль тела, пока я считаю до 3?	Может поднять голову из положения лежа на животе, держа руки вдоль туловища, и удерживать ее, пока врач считает до 3	Может поднять голову, вытянув руки вперед, и удерживать ее, пока врач считает до 3	Невыполнимо			
<b>13. Способность встать в упор на прямые руки</b>	Ты можешь подняться на выпрямленных руках и удерживать позу, пока я считаю до 3 ?	Способен принять упор на прямые руки с поднятой головой и удерживать положение, пока врач считает до 3	Способен удерживать упор на прямые руки, пока врач считает до 3, если ему придать данное положение	Невыполнимо			
<b>14. Способность сесть из положения лежа</b>	Ты можешь сесть из положения лежа, не переворачиваясь на живот?	Способен сесть через положение лежа на боку	Переворачивается на живот или лицом к полу	Невыполнимо			
<b>15. Способность встать на четвереньки</b>	Ты можешь встать на четвереньки с поднятой головой и удерживать это положение, пока я считаю до 3?	Способен встать на четвереньки с поднятой головой и удерживать это положение, пока врач считает до 3	Если придать пациенту положение на четвереньках, удерживает его, пока врач считает до 3	Невыполнимо			
<b>16. Способность ползать</b>	Ты можешь проползти вперед?	Способен ползти вперед, делая два и более цикла движений рук и ног	Делает только один цикл движений рук и ног	Невыполнимо			
<b>17. Способность поднять голову, лежа на спине</b>	Ты можешь поднять голову, чтобы посмотреть на пальцы ног, и удерживать ее, оставляя руки скрещенными, пока я считаю до 3?	В положении лежа на спине голова должна быть поднята по средней линии туловища. Достает подбородком до грудной клетки. Удерживает положение, пока врач считает до 3	Голова поднимается с помощью бокового сгибания или без сгибания шеи. Удерживает положение, пока врач считает до 3	Невыполнимо			
<b>18. Способность стоять с поддержкой</b>	Ты можешь стоять, используя одну руку для опоры, пока я считаю до 3?	Может стоять, используя одну руку для опоры, пока врач считает до 3	Может стоять с минимальной поддержкой туловища (не на уровне бедер), пока врач считает до 3	Может стоять, используя одну руку для опоры, пока врач считает до 3, однако требуется дополнительная поддержка на уровне колен/бедер. Или не способен стоять			
<b>19. Способность стоять без поддержки</b>	Ты можешь стоять без поддержки, пока я считаю до 3?	Может стоять самостоятельно, пока врач считает до 3	Может стоять самостоятельно, пока врач считает до 3	Может стоять только кратковременно (менее, чем пока врач считает до 3). Или не способен стоять			

Проба	Инструкция	2	1	0	ОК	Б =	Комментарии
							Б = балл
20. Способность ходить	Ты можешь ходить без посторонней помощи и без помощи вспомогательных устройств? Покажи, пожалуйста	Способен сделать более 4 шагов без посторонней помощи	Способен сделать от 2 до 4 шагов без посторонней помощи	Невыполнимо			
ОЦЕНКА		Кол-во оценок 2 =	Кол-во оценок 1 =	Кол-во оценок 0 =	ИТОГО = /40		
Комментарии							

PNCR РАСШИРЕННАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ СМА БОЛЬНИЦЫ ХАММЕРСМИТ (HFMSE) 07/03/09							
дополнительный модуль							
Тест	Инструкция	2	1	0	ОК	Б =	Комментарии
							Б = балл
<b>21. Способность согнуть правую ногу в бедре из положения лежа на спине</b>	Ты можешь прижать правое колено к груди?	Достигнуто полное сгибание бедра	Частичное сгибание правой ноги в бедре и колене (более 10% диапазона движений в суставе)	Невыполнимо			
<b>22. Способность согнуть левую ногу в бедре из положения лежа на спине</b>	Ты можешь прижать левое колено к груди?	Достигнуто полное сгибание бедра	Частичное сгибание левой ноги в бедре и колене (более 10% диапазона движений в суставе)	Невыполнимо			
<b>23. Способность перейти из положения стоя на коленях в положение стоя на правом колене</b>	Ты можешь поднять левую ногу так, чтобы левая стопа стояла на полу, без помощи рук и стоять в таком положении, пока я считаю до 10	Руки использовались при смене положения, не использует руки после принятия позы стоя на одном колене, пока врач считает до 10	Удерживает положение на одном колене с помощью рук, пока врач считает до 10	Невыполнимо			
<b>24. Способность перейти из положения стоя на коленях в положение стоя на левом колене</b>	Ты можешь поднять правую ногу так, чтобы правая стопа стояла на полу, без помощи рук и стоять в таком положении, пока я считаю до 10?	Руки использовались при смене положения, не использует руки после принятия позы стоя на одном колене, пока врач считает до 10	Удерживает положение на одном колене с помощью рук, пока врач считает до 10	Невыполнимо			
<b>25. Способность встать из положения стоя на коленях, начиная с левой ноги</b>	Ты можешь встать из этого положения, начиная с левой ноги, без помощи рук? Может потребоваться демонстрация	Способен встать без помощи рук	Способен перенести вес с обеих коленей (с помощью или без помощи рук)	Невыполнимо			
<b>26. Способность встать из положения стоя на коленях, начиная с правой ноги</b>	Ты можешь встать из этого положения, начиная с правой ноги, без помощи рук? Может потребоваться демонстрация	Способен встать без помощи рук	Способен перенести вес с обеих коленей (с помощью или без помощи рук)	Невыполнимо			
<b>27. Способность сесть из положения стоя</b>	Ты можешь сесть на пол, контролируя свои движения? Постараться не использовать руки	Способен сесть без помощи рук или падений	Садится на пол с помощью рук или падает	Невыполнимо			
<b>28. Способность присесть</b>	Ты можешь присесть? Представь, что ты садишься на очень низкий стул	Приседает без помощи рук (сгибание ног не менее чем на 90°)	Приседает (более чем на 10%) с помощью рук	Не может присесть			
<b>29. Способность прыгнуть вперед на 12 дюймов (30 см)</b>	Ты можешь прыгнуть как можно дальше, отталкиваясь обеими ногами, от этой линии в сторону другой линии?	Прыгает не меньше чем на 12 дюймов (30 см), отталкиваясь двумя ногами одновременно	Прыгает на расстояние 2–11 дюймов (5–28 см), отталкиваясь двумя ногами одновременно	Не способен прыгнуть, отталкиваясь двумя ногами одновременно			



Тест	Инструкция	2	1	0	ОК	Б =	Комментарии
							Б = балл
<b>30. Способность подняться по лестнице с перилами</b>	Ты можешь подняться по лестнице? Ты можешь опереться на перила с одной стороны	Поднимается на 4 ступеньки с перилами, поочередно переставляя ноги	Поднимается на 2–4 ступеньки любым способом, держась за перила с одной стороны	Не способен подняться на 2 ступеньки, держась за перила с одной стороны			
<b>31. Способность спуститься по лестнице с перилами</b>	Ты можешь спуститься по лестнице? Ты можешь опереться на перила с одной стороны	Спускается на 4 ступеньки, держась за перила, поочередно переставляя ноги	Спускается на 2–4 ступеньки любым способом, держась за перила с одной стороны	Не способен спуститься на 2 ступеньки, держась за перила с одной стороны			
<b>32. Способность подняться по лестнице без помощи перил</b>	Ты можешь подняться по лестнице? Постарайся не опираться на перила	Поднимается на 4 ступеньки без помощи рук, поочередно переставляя ноги	Поднимается на 2–4 ступеньки любым способом без помощи рук	Не может подняться на 2 ступеньки без помощи рук			
<b>33. Способность спуститься по лестнице без помощи перил</b>	Ты можешь спуститься по лестнице? Постарайся не опираться на перила	Спускается на 4 ступеньки без помощи рук, поочередно переставляя ноги	Спускается на 2–4 ступеньки любым способом без помощи рук	Не может спуститься на 2 ступеньки без помощи рук			
<b>ОЦЕНКА</b>		<b>Кол-во оценок 2 =</b>	<b>Кол-во оценок 1 =</b>	<b>Кол-во оценок 0 =</b>	<b>ИТОГО =</b>	<b>/66</b>	

## ВАКЦИНЫ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКА В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ. РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**Под редакцией:** Л.С. Намазовой-Барановой, Н.И. Брико,  
И.В. Фельдблюм  
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 648 с.

В монографии представлены новые сведения о роли иммунопрофилактики в программировании и сохранении здоровья человека, описаны иммунобиологические препараты для активной и пассивной иммунизации детей и взрослых разных возрастных групп и разного состояния здоровья. Особое внимание уделено описанию инфекционных болезней, предотвратимых с помощью вакцинации. Отдельная глава посвящена новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе, принципам плановой вакцинации в период пандемии, описаны новые препараты для защиты от SARS-CoV-2.

Монография адресована специалистам, занимающимся проблемами вакцинации — педиатрам, терапевтам, хирургам, акушерам-гинекологам, гериатрам, эпидемиологам, врачам других специальностей, преподавателям высшей школы и колледжей по медицинским и биологическим специальностям, студентам медицинских и фармацевтических вузов и колледжей, а также ординаторам и аспирантам.

