

Кузенкова Л.М., Увакина Е.В., Попович С.Г., Подклетнова Т.В., Нежелская А.А., Абдуллаева Л.М., Фисенко Д.А., Найдено А.В.

Профиль безопасности применения онасемногена абепаровека у детей со спинальной мышечной атрофией

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

Цель. Определить профиль безопасности применения генозаместительной терапии препаратом онасемноген абепаровека (Золгенсма®; ОА) у детей со спинальной мышечной атрофией (СМА) в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включены 30 детей с СМА, которым в период с декабря 2020 г. по декабрь 2021 г. в Центре детской психоневрологии была проведена генозаместительная терапия ОА. В исследование включены дети с подтвержденным молекулярно-генетическими методами диагнозом СМА при количестве копий гена *SMN2* не более 3 и отсутствием антител к аденоассоциированному вирусу 9-го серотипа. Профиль безопасности оценивали путём мониторинга клинико-лабораторных показателей состояния пациента после введения ОА. Уровень лабораторных отклонений оценивали согласно общим терминологическим критериям для нежелательных явлений (СТСАЕ версия 5.0).

Результаты. У 28 (93,3%) детей выявлено хотя бы одно клиническое событие, связанное с введением ОА: гипертермия — у 24 (80%) детей, тошнота и рвота — у 18 (60%), снижение аппетита — у 20 (66,7%), нарушение стула — у 4 (13,3%). В общем анализе крови выявлены тромбоцитопения и моноцитоз у 22 (73,3%) детей, нейтропения — у 12 (40%). Повышение уровня трансаминаз отмечено у всех детей, 1 степень по СТСАЕ выявлена у 15 (50%) детей, 2 степень — у 7 (23,3%), 3 степень — у 6 (20%), 4 степень — у 2 (6,7%). Детям с 3 степенью по СТСАЕ требовалась коррекция дозы преднизолона до 2 мг/кг/сут в течение 2–4 нед. Снижение протромбинового времени отмечено у 14 (46,6%) детей. Повышение уровня тропонина I выявлено у 4 (13,3%) детей. Во всех случаях развития серьёзных нежелательных явлений по лабораторным показателям клиническое состояние детей оставалось стабильным. Средняя длительность приёма преднизолона составила $17,8 \pm 6,6$ нед.

Заключение. Представлен профиль безопасности ОА в клинической практике у детей с СМА.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия; дети; онасемноген абепаровека; Золгенсма®; генная терапия; безопасность; побочные эффекты

Для цитирования: Кузенкова Л.М., Увакина Е.В., Попович С.Г., Подклетнова Т.В., Нежелская А.А., Абдуллаева Л.М., Фисенко Д.А., Найдено А.В. Профиль безопасности применения онасемногена абепаровека у детей со спинальной мышечной атрофией. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(1): 18–22. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-1-18-22>

Для корреспонденции: Кузенкова Людмила Михайловна, проф., доктор мед. наук, начальник центра психоневрологии, зав. отд-нием психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, kuzenkova@nczd.ru

Участие авторов: Кузенкова Л.М., Увакина Е.В., Попович С.Г., Подклетнова Т.В. — концепция и дизайн исследования, Нежелская А.А., Абдуллаева Л.М., Фисенко Д.А., Найдено А.В. — сбор и обработка материала; Кузенкова Л.М., Увакина Е.В., Попович С.Г., Подклетнова Т.В. — написание текста; Кузенкова Л.М. — редактирование. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех ее частей — все соавторы.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.02.2022
Принята в печать 17.02.2022
Опубликована 15.03.2022

Lyudmila M. Kuzenkova, Evgeniya V. Uvakina, Sofiya G. Popovich, Tatyana V. Podkletnova, Aleksandra A. Nezhelskaya, Luizat M. Abdullaeva, Darya A. Fisenko, Alena V. Naidenko

Safety profile of onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Goal. To evaluate the safety profile of onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) gene therapy in children with spinal muscular atrophy (SMA) in real clinical practice.

Materials and methods. The study included 30 SMA children who underwent gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) from December 2020 to December 2021 at the Center for Pediatric Psychoneurology. All children had a diagnosis of SMA confirmed by molecular genetic methods, with no more than 3 copies of the *SMN2* gene and the absence of antibodies to the adeno-associated virus serotype 9. The safety profile was assessed by monitoring the clinical and laboratory data of the patients after administration of onasemnogene abeparvovec. Clinical events included all changes in the child's condition that could be associated with the administration of the drug (hyperthermia, decreased appetite, nausea, vomiting, stool disorders). Laboratory assessment included monitoring of complete blood count, biochemical blood tests, blood coagulation indices. The degree of laboratory changes was estimated according to common terminology criteria for adverse events (CTCAE version 5.0).

Results. The safety profile of the drug Zolgensma® was studied in 30 children aged from 3 to 39 months, with a weight of 5.2 kg to 14.2 kg. Twenty-eight (93.3%) children had at least one clinical event associated with the administration of the drug. Hyperthermia was observed in 24 (80%) children, nausea and vomiting in 18 (60%) children, decreased appetite in 20 (66.7%) children, stool changes in 4 (13.3%) children. Monitoring of laboratory indices revealed thrombocytopenia and monocytosis in twenty-two (73.3%) children and neutropenia in twelve (40%) children in the general blood test. An increase in the level of transaminases was noted in all children, the CTCAE grade 1 was detected in fifteen (50%) children, the CTCAE grade 2 in 7 (23.3%) children, CTCAE grade 3 in

6 (20%) children, CTCAE grade 4 in 2 (6.7%) children. Children with CTCAE grade 3 required correction of the prednisone dose up 2 mg/kg per day for 2–4 weeks. Two children with CTCAE grade 4 required pulse therapy with methylprednisolone at a dose of 30 mg/kg per day. Regardless of the level of transaminases, no change in the level of total and direct bilirubin was observed in any case. A decrease in prothrombin time was observed in 14 (46.6%) children. An increase in the level of troponin I was detected in four (13.3%) children. In all cases of serious adverse events, according to laboratory indices, the clinical condition of the children remained stable. The average duration of prednisone intake was 17.8 ± 6.6 weeks.

Conclusion. The safety profile of the drug onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) in real clinical practice in children with SMA is presented.

Keywords: *spinal muscular atrophy; children; onasemnogene abeparvovec; Zolgensma; gene therapy; safety; side effects*

For citation: Kuzenkova L.M., Uvakina E.V., Popovich S.G., Podkletnova T.V., Nezhelskaya A.A., Abdullaeva L.M., Fisenko D.A., Naidenko A.V. Safety profile of onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy. *Rossiyskiy Pediatricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal, Russian Journal)*. 2022; 25(1): 18–22. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-1-18-22>

For correspondence: *Lyidmila M. Kuzenkova*, MD, PhD, DSci., professor, Head of the Center for Psychoneurology, Head of the Department of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology at the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, kuzenkova@nczd.ru

Contributions: Kuzenkova L.M., Uvakina E.V., Popovich S.G., Podkletnova T.V. — concept and design of the research; Nezhelskaya A.A., Abdullaeva L.M., Fisenko D.A., Naidenko A.V. — collection and processing of materials; Kuzenkova L.M., Uvakina E.V., Popovich S.G., Podkletnova T.V. — text writing; Kuzenkova L.M. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all its parts.

Information about the authors:

Kuzenkova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Uvakina E.V., <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>

Popovich S.G., <https://orcid.org/0000-0002-9697-500X>

Podkletnova T.V., <https://orcid.org/0000-0001-6415-156X>

Nezhelskaya A.A., <https://orcid.org/0000-0001-8032-6665>

Fisenko D.A., <https://orcid.org/0000-0002-7893-1863>

Naidenko A.V., <https://orcid.org/0000-0003-0657-8076>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Received: February 10, 2022

Accepted: February 17, 2022

Published: March 15, 2022

Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) относится к группе нейромышечных наследственных заболеваний, основными клиническими проявлениями которых являются прогрессирующая мышечная слабость и атрофия вследствие дегенерации α -мотонейронов передних рогов спинного мозга [1]. Генетическая причина заболевания — недостаточная выработка белка выживаемости мотонейронов (survival motoneuron, SMN) из-за гомозиготной мутации в гене *SMN1*, расположенном в коротком плече 5-й хромосомы: чаще биаллельной делеции 7-го экзона или 7–8-х экзонов (95% случаев) или комбинации гетерозиготной делеции с точковой мутацией (5% случаев) [2, 3]. Существующий резервный ген *SMN2* обеспечивает продукцию лишь 10% небольшого количества функционального белка [4].

Выделяют несколько типов СМА в зависимости от возраста появления первых симптомов и степени тяжести двигательных нарушений:

- при СМА 0 типа тяжёлые признаки заболевания появляются уже внутриутробно и в большинстве случаев дети погибают в первые месяцы после рождения;
- при СМА 1-го типа заболевание возникает в возрасте до 6 мес;
- при СМА 2-го типа — от 6 до 18 мес;
- при СМА 3 типа — от 18 мес и старше [5];
- 4 тип заболевания возникает уже у взрослых.

Частота встречаемости СМА составляет 1 случай на 6000–10 000 новорождённых [1].

До появления болезнь-модифицирующей терапии смертность детей с СМА была высокой. Большинство детей с СМА 1 типа (92%), наиболее тяжёлого варианта, после 1 года нуждались в постоянной вентиляции легких и не доживали до 2 лет [6]. С появлением новых видов патогенетической терапии достигнут значимый прогресс в улучшении клинических исходов и прогноза в долгосрочном периоде у пациентов с данным заболеванием [7]. Существует несколько подходов в лекарственной терапии СМА у детей, направленных на обеспечение продукции белка SMN [8]. Оптимальным вариантом является применение генозаместительной терапии путём замены функции отсутствующего или неработающего гена *SMN1* за счёт постоянной экспрессии белка SMN. К таким препаратам относится онасемногена абепарвовек (Золгенсма®; ОА), терапевтический эффект которого достигается при применении однократной внутривенной инфузии [9]. Подтверждена его высокая клиническая эффективность в отношении выживаемости пациентов, достижения двигательных навыков и предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания [10–15].

Целью работы является определение профиля безопасности ОА у детей с СМА, получивших генозаместительную терапию.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 детей в возрасте 3–39 мес массой 5,2–14,2 кг с СМА, которым в Центре детской психоневрологии в период с декабря 2020 г. по декабрь 2021 г. была проведена генозаместительная терапия препаратом ОА.

Критерии включения:

- подтверждённый молекулярно-генетическими методами диагноз СМА (наличие биаллельной делеции 7-го экзона гена *SMN1*);
- количество копий гена *SMN2* не более 3;
- уровень антител к аденоассоциированному вирусу 9-го серотипа ниже 1 : 50 (метод ELISA в лаборатории «Viroclinics», Нидерланды); анализ должен быть проведён не позднее, чем за 1 мес от планируемой даты введения ОА;
- подписанное информируемое согласие родителей на проведение терапии препаратом ОА;
- наличие заключения федерального консилиума о назначении генозаместительной терапии.

Критерии исключения: несоответствие хотя бы одному критерию включения.

Доступность генозаместительной терапии осуществлялась в рамках благотворительных программ (поставка препарата через благотворительные фонды, государственный фонд «Круг добра») и глобальной программы управляемого доступа к препарату AVXS-101.

До введения ОА всем детям было проведено стандартное обследование:

- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением уровня тромбоцитов;
- биохимический анализ крови;
- коагулограмма;
- ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, эхокардиография, электрокардиограмма.

Согласно протоколу проведения генозаместительной терапии за 1 сут до введения ОА всем детям была назначена гормональная терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг. Также с целью уменьшения побочных эффектов гормональной терапии назначались гастропротекторные препараты.

ОА вводился в стандартной дозе $1,1 \times 10^{14}$ векторных геномов на 1 кг массы тела внутривенно в течение 1 ч.

Безопасность терапии оценивали путём мониторинга клинико-лабораторных показателей состояния пациента после введения ОА. К клиническим событиям относились все изменения в состоянии ребёнка, которые могли быть связаны с введением препарата (согласно инструкции): слабость, вялость, тошнота, рвота, нарушение стула, снижение или отсутствие аппетита, гипертермия.

Лабораторный мониторинг включал контроль общего, биохимического анализов крови, параметров коагулограммы и проводился через 1 сут после введения ОА, затем еженедельно первые 1,5–2 мес, затем каждые 2 нед до получения референсных значений и отмены гормональной терапии. Уровень лабораторных отклонений оценивали согласно общим терминологическим критериям для нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), версия 5.0.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «SPSS Statistics» («IBM»). Степень значимости различий (*p*) при всех вычислениях устанавливали на уровне 0,05 и ниже.

Результаты

Общая характеристика выборки пациентов представлена в табл. 1. У всех 30 детей была зарегистрирована гомозиготная делеция 7 или 7-8 экзонов гена *SMN1*. У 19 (86,4%) детей с СМА I типа определялись 2 копии гена *SMN2*, у 3 (13,6%) — 3 копии. У детей с СМА II типа распределение количества копий гена *SMN2* было обратным: у 7 (87,5%) — 3 копии гена *SMN2*, у 1 (12,5%) — 2. У 1 ребёнка с отягощённым семейным анамнезом по СМА молекулярно-генетическое исследование было проведено на пресимптоматической стадии заболевания, диагноз установлен в возрасте 14 дней. У 1 ребёнка с СМА I типа с дебютом заболевания в возрасте 2 мес диагноз был выставлен только в возрасте 1 года.

В связи с высокой разнородностью выборки мы провели анализ безопасности генозаместительной терапии в зависимости от возраста детей. На момент введения ОА у всех 30 детей было удовлетворительное состояние без признаков инфекционного и/или вирусного процесса. Согласно протоколу введения ОА все дети за 1 сут начали приём глюкокортикостероидов (преднизолон) в дозе 1 мг/кг/сут, одновременно с гастропротективной целью начата терапия эзомепразолом и алюминия фосфатом в возрастных дозировках.

Изменения в клиническом состоянии в течение 1 нед после введения ОА были отмечены у 28 (93,3%) пациентов, у 2 (6,7%) детей клиническое состояние оста-

Таблица 1/ Table 1

Общая характеристика обследованных больных General characteristics of the examined patients

Параметры Parameters	<i>n</i>	%
Пол / Gender		
мужской / male	21	70
женский / female	9	30
Тип СМА / Type of spinal muscular atrophy		
I	22	73.3
2	8	26.7
Количество копий гена <i>SMN2</i> / Number of copies of the <i>SMN2</i> gene		
2	20	66.7
3	10	33.3
Период от дебюта симптоматики до подтверждения диагноза, мес The period from the onset of symptoms to the confirmation of the diagnosis, month	2 (1; 4,5)	
Возраст на момент введения ОА Age at the time of administration of Zolgensma®		
младше 1 года / under 1 year old	14	46.7
1–2 года / from 1 year to 2 years	10	33.3
старше 2 лет / older than 2 years	6	20.0
Медиана возраста на момент введения ОА, мес Median age at the time of administration of Zolgensma®, months	13.25 (6.75; 23.25)	
Масса тела на момент введения ОА, кг Body weight at the time of administration of Zolgensma®, kg	9.0 ± 2.8 (5.2–14.2)	
Наличие предшествующей патогенетической терапии The presence of previous pathogenetic therapy		
да / yes	17	56.7
нет / no	13	43.3
Предшествующая патогенетическая терапия Previous pathogenetic therapy		
нусинерсен / Nusinersen	11	36.7
рисдиплам / Risdiplam	3	10.0
иранаплам / Branaplam	3	10.0

валось удовлетворительным. Основные клинические проявления были зафиксированы в течение 1 нед после введения ОА и включали гипертермию у 24 (80%) детей, тошноту и рвоту — у 18 (60%), снижение аппетита — у 20 (66,7%), нарушение стула — у 4 (13,3%). Гипертермия развилась у 24 (80%) детей на 1–4-е сутки после введения ОА, в большинстве случаев (у 16 детей из 24; 66,7%) повышение температуры было отмечено на 3-и сутки. Продолжительность гипертермии составляла в среднем 2–3 сут, при фебрильных цифрах детям назначались жаропонижающие средства в возрастной дозировке. Достоверной зависимости гипертермии от возраста детей на момент введения генозаместительной терапии не получено ($p = 0,117$). Снижение аппетита отмечалось у 20 (66,7%) пациентов в течение первых 4–5 дней после введения ОА и было более выражено у детей с диспептическими явлениями (тошнотой, рвотой, нарушениями стула). Тошнота и рвота также были отмечены на 1–4-е сутки после введения ОА у 18 (60%) детей, частота в основном не превышала 1–2 эпизодов за сутки и купировалась самостоятельно к концу 1-й недели. Трём (10%) детям потребовалось проведение инфузионной терапии с назначением противорвотных средств. Один (3,3%) ребёнок был переведён на инъекционную форму преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут в течение 5 дней. У детей до 1 года тошнота и рвота отмечены достоверно чаще, чем у детей старше 1 года ($p = 0,026$). Нарушение стула отмечалось только у 4 (13,3%) детей на 1-й неделе после введения ОА, не требовало специфического лечения и купировалось в течение 1–3 дней.

Мониторинг лабораторных показателей выявил изменения в общем анализе крови, которые проявлялись тромбоцитопенией, нейтропенией и моноцитозом.

Тромбоцитопения отмечалась преимущественно на 1–2-й неделе после введения ОА у 22 (73,3%) детей, из них 1 степень СТСАЕ зафиксирована у 10 (45,5%), 2 степень — у 8 (36,4%), 3 степень — у 4 (18,1%) детей. Нормализация уровня тромбоцитов в абсолютном большинстве случаев достигнута на 2–3-й неделе после введения ОА. Необходимо подчеркнуть, что ни в одном случае тромбоцитопения не имела клинических проявлений. Существенной зависимости наличия тромбоцитопении, степени тромбоцитопении по СТСАЕ от возраста введения ОА не получено.

Нейтропения отмечалась у 12 (40,0%) детей, что в 2 раза реже, чем тромбоцитопения, из них 2 степень

СТСАЕ выявлена у 2 (16,7%) пациентов, 3 степень — у 8 (66,6%), 4 степень — у 2 (16,7%). Максимальное снижение показателей регистрировалось на 1–2-й неделе после введения препарата; восстановление параметров было достигнуто ко 2–4-й неделе.

Моноцитоз на 1–2-й неделе после введения ОА регистрировали у 22 (73,3%) детей. Сроки возникновения моноцитоза совпадали со сроками изменения уровня тромбоцитов и нейтрофилов, однако восстановление референсных значений моноцитов происходило дольше, к 3–5-й неделе после введения ОА. Зависимости наличия нейтропении и моноцитоза от возраста введения ОА не выявлено.

Повышение активности трансаминаз было отмечено у всех детей, из них 1 степень по СТСАЕ (превышение не более 3 верхних границ норм — ВГН) была выявлена у 15 (50%) детей, 2 степень (3–5 ВГН) — у 7 (23,3%), 3 степень (5–20 ВГН) — у 6 (20%), 4 степень (>20 ВГН) — у 2 (6,7%). Детям с 3 степенью по СТСАЕ требовалась коррекция дозы преднизолона до 2 мг/кг в сутки в течение 2–4 нед с последующим снижением до 1 мг/кг. Двум детям с повышением уровней трансаминаз выше 20 ВГН потребовалась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг/сут, 1 ребёнку в течение 5 дней, второму — в течение 7 дней (в связи с повышением уровня трансаминаз до 2000 МЕ/л и отсутствием положительной динамики на фоне введения 5 доз). Клиническое состояние детей, вне зависимости от уровня повышения трансаминаз, оставалось стабильным. Выявлена достоверная зависимость возраста на момент введения ОА и степени повышения трансаминаз: чем младше ребенок, тем степень СТСАЕ ниже (табл. 2).

Средняя длительность приема преднизолона до нормализации уровня аспартат- и аланинаминотрансферазы составила $17,8 \pm 6,6$ нед. Независимо от степени повышения трансаминаз ни в одном случае наблюдения не отмечено повышение уровня общего и прямого билирубина. Повышение уровня тропонина I выявлено у 4 (13,3%) детей, в основном на 3–5-й неделе после введения ОА. При повторных тестированиях в течение следующих 2–4 нед уровень тропонина I нормализовался. При электро- и эхокардиографии у всех детей патологии не выявлено.

Мониторинг показателей свёртывания крови выявил снижение протромбинового времени у 14 (46,6%) детей, в большинстве случаев на 1-й неделе после генной

Таблица 2/ Table 2

Зависимость степени повышения активности трансаминаз от возраста на момент введения ОА
Dependence of the degree of increase in the activity of transaminases on the age at the moment of the administration of Zolgensma®

Возраст Age	n	Степень повышения активности трансаминаз The degree of increase in transaminase activity			
		1 (1–3) × ВГН / UNL	2 (3–5) × ВГН / UNL	3 (–20) × ВГН / UNL	4 >20 × ВГН / UNL
Младше 1 года Under 1 year	14	12 (40%)	2 (6.7%)	–	–
1–2 года From 1 year to 2 years	10	1 (3.3%)	3 (10.0%)	4 (13.3%)	2 (6.7%)
Старше 2 лет Older than 2 years	6	2 (6.7%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	–

Примечание. $\chi^2 = 17,3$; $p = 0,08$.

Note. UNL — Upper norm limit. $\chi^2 = 17,3$; $p = 0,08$.

терапии. Восстановление референсных значений происходило в течение 1–2 нед. Во всех случаях развития серьёзных нежелательных явлений по лабораторным показателям клиническое состояние детей оставалось стабильным.

Обсуждение

Изучен профиль безопасности применения генозаместительной терапии ОА у 30 детей от 3 до 39 мес с массой 5,2–14,2 кг. У большинства детей (93%) выявлено хотя бы одно клиническое событие, связанное с введением ОА: гипертермия, тошнота и рвота, снижение аппетита, нарушение стула. Клинические события отмечались в течение 1-й недели после введения ОА и в ряде случаев требовали назначения симптоматической терапии. Мониторинг лабораторных показателей выявил в общем анализе крови у части детей тромбоцитопению, моноцитоз и нейтропению, у всех детей — повышение уровня трансаминаз. Клиническое состояние детей, вне зависимости от уровня повышения трансаминаз, оставалось стабильным. Доза преднизолона корректировалась в зависимости от степени повышения трансаминаз. Двум детям потребовалась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг в сутки. Установлено, что степень повышения трансаминаз по СТСАЕ ниже у детей младшего возраста, что согласуется с данными зарубежных и российских коллег [16, 17]. Необходимо отметить, что во всех случаях развития серьёзных нежелательных явлений по лабораторным показателям клиническое состояние детей оставалось стабильным.

Литература

(п.п. 1-4; 6-15 см. References)

5. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Российские клинические рекомендации. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593>
16. Артемьева С.Б., Папина Ю.О., Шидловская О.А., Монахова А.В., Влодавец Д.В. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России. *Нервномышечные болезни*. 2022; 12(1): 29–38. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38>
17. Невмержицкая К.С., Сапего Е.Ю., Морозова Д.А. Краткосрочная безопасность и эффективность онасемноген абепарвовек у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2021; 20(6S): 589–94. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2367>

References

1. D'Amico A., Mercuri E., Tiziano F.D., Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 71. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-71>
2. Brzustowicz L.M., Lehner T., Castilla L.H., Penchaszadeh G.K., Wilhelmson K.C., Daniels R., et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature*. 1990; 344(6266): 540–1. <https://doi.org/10.1038/344540a0>
3. Bürglen L., Lefebvre S., Clermont O., Burlet P., Viollet L., Cruaud C., et al. Structure and organization of the human survival motor neurone (SMN) gene. *Genomics*. 1996; 32(3): 479–82. <https://doi.org/10.1006/geno.1996.0147>
4. Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S., Clermont O., Burlet P., Viollet L., et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995; 80(1): 155–65. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90460-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3)
5. Proximal spinal muscular atrophy 5q. *Russian clinical guidelines. [Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya 5q. Rossiyskie*

klinicheskie rekomendatsii]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593_1 (In Russian)

6. Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P., Darras B.T., Chung W.K., Sproule D.M., et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014; 83(9): 810–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000741>
7. Schorling D.C., Pechmann A., Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis*. 2020; 7(1): 1–13. <https://doi.org/10.3233/JND-190424>
8. Ramdas S., Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21(3): 307–15. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1704732>
9. Kichula E.A., Proud C.M., Farrar M.A., Kwon J.M., Saito K., Desguerre I., et al. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2021; 64(4): 413–27. <https://doi.org/10.1002/mus.27363>
10. Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R., Arnold W.D., Rodino-Klapac L.R., Prior T.W., et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017; 377(18): 1713–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>
11. Day J., Chiriboga C.A., Crawford T., Darras B., Finkel R., Connolly A., et al. Onasemnogene Abeparvovec-xioi Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Phase 3 US Study (STRIVE) Update Oral presentation at MDA congress, Gene therapy session, 25.03.2020, <https://mdaconference.org/node/929>
12. Mercuri E., Muntoni F., Baranello G., Masson R., Boespflug-Tanguy O., Bruno C., et al. STRIVE-EU study group. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021; 20(10): 832–41. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00251-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00251-9)
13. Weiß C., Ziegler A., Becker L.L., Johannsen J., Brennenstuhl H., Schreiber G., et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6(1): 17–27. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00287-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00287-X)
14. Matesanz S.E., Battista V., Flickinger J., Jones J.N., Kichula E.A. Clinical experience with gene therapy in older patients with spinal muscular atrophy. *Pediatr Neurol*. 2021; 118: 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.01.012>
15. Waldrop M.A., Karingada C., Storey M.A., Powers B., Iammarino M.A., Miller N.F., et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy: Safety and early outcomes. *Pediatrics*. 2020; 146(3): e20200729. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0729>
16. Artemyeva S.B., Papina Yu.O., Shidlovskaya O.A., Monakhova A.V., Vlodavets D.V. Experience of using hormone replacement therapy with Zolgensma® (onasemnogen abeparvovec) in real clinical practice in Russia. *Nervnomishechnye bolezni*. 2022; 12(1): 29–38. (In Russian) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38>
17. Nevmerzhtskaya K.S., Sapaga E.Yu., Morozova D.A. Short-term safety and efficacy of onasemnogen abeparvovec in 10 patients with spinal muscular atrophy: a cohort study. *Voprosy sovremennoy terapii*. 2021; 20(6S): 589–94. (In Russian). <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2367>

Сведения об авторах:

Увакина Евгения Владимировна, врач-невролог, отд-ние психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, uvakina.ev@nczd.ru; **Попович София Георгиевна**, мл. науч. сотр. лаб. нервных болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, popovich.sg@nczd.ru; **Подклетнова Татьяна Владимировна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. нервных болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, podkletnova@nczd.ru; **Нежелская Александра Александровна**, врач-невролог, отд-ние психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, pezhelskaia.aa@nczd.ru; **Абдуллаева Луизат Муслимовна**, врач-невролог, отд. психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, dr.abdullaeva@gmail.com; **Фисенко Дарья Андреевна**, врач-ординатор ЦКБ РАН, fisenko.daria@mail.ru; **Найденко Алена Валерьевна**, лаборант лаб. редких наследственных болезней у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, avk458@inbox.ru