

## Клинические случаи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Папина Ю.О., Артемьева С.Б., Грознова О.С., Лукьянова И.В., Мельник Е.А., Тутельман К.М., Влодавец Д.В.

### Бессимптомное повышение тропонина I и острый миокардит в отсроченном периоде генозаместительной терапии онасемногеном абепарвовекком у пациентов со спинальной мышечной атрофией: обзор литературы и серия клинических случаев

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия

**Введение.** Спинальная мышечная атрофия (СМА) 5q — редкое генетически обусловленное прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, являвшееся до недавнего времени наиболее частой причиной младенческой смертности. В настоящее время в клинической практике успешно используется один из видов патогенетической терапии данного заболевания — препарат онасемноген абепарвовек (ОА). Генная заместительная терапия (ГЗТ) с применением ОА у пациентов с СМА может сопровождаться изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, что требует своевременной диагностики и мониторинга.

**Цель** — представить серию клинических наблюдений детей с генетически подтвержденной СМА и повышением уровня тропонина I после проведения ГЗТ ОА.

**Материалы и методы.** В детском неврологическом отделении под наблюдением находились 42 ребёнка с генетически подтвержденной СМА, получивших ГЗТ ОА. Всем проводилось исследование тропонина I до и после инфузии, по показаниям — дополнительное определение промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ), электрокардиографическое и эхокардиографическое обследования.

**Результаты.** У 11 (26,2%) из 42 включённых в исследование детей с СМА выявлено повышение уровня тропонина I в крови, которое определялось до 8-й недели после введения препарата. При этом повышенная концентрация тропонина I в большинстве случаев (у 41 детей из 42) не сопровождалась клинически значимыми проявлениями. Только в 1 случае у девочки при длительно (10 мес) сохраняющемся повышении уровня тропонина I на фоне интеркуррентной инфекции развился острый миокардит, подтверждённый клиническими и инструментальными методами исследования.

**Заключение.** Повышение уровня тропонина I, выявляемое после проведения ГЗТ ОА у больных СМА, чаще остаётся бессимптомным. Описанный нами случай миокардита свидетельствует о необходимости более продолжительного мониторинга состояния сердечной мышцы при повышении тропонина I, особенно на фоне интеркуррентных бактериально-вирусных инфекций.

**Ключевые слова:** генозаместительная терапия; онасемноген абепарвовек; воспалительная кардиомиопатия; миокардит; тропонин; спинальная мышечная атрофия; сердце; *SMN1*; белок *SMN*

**Соблюдение этических норм.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Пирогова, Москва, 117997 (протокол № 226 от 20.02.2023).

**Для цитирования:** Папина Ю.О., Артемьева С.Б., Грознова О.С., Лукьянова И.В., Мельник Е.А., Тутельман К.М., Влодавец Д.В. Бессимптомное повышение тропонина I и острый миокардит в отсроченном периоде генозаместительной терапии онасемногеном абепарвовекком у пациентов со спинальной мышечной атрофией: обзор литературы и серия клинических случаев. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна.* 2023; 4(3): 144–157

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-3-144-157>

<https://elibrary.ru/bbiapk>

**Для корреспонденции:** Папина Юлия Олеговна, врач-невролог отделения психоневрологии ФГБУ «НИИ педиатрии и детской хирургии им. В.В. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 125412, Москва. E-mail: papina.u@pedklin.ru

#### Участие авторов:

Папина Ю.О. дизайн исследования, координация исследования, сбор материала и обработка данных, написание текста, обзор публикаций по теме статьи;  
Артемьева С.Б. координация исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование статьи;  
Грознова О.С. получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста;  
Лукьянова И.В. получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста;  
Мельник Е.А. анализ полученных данных, редактирование статьи;  
Тутельман К.М. получение данных для анализа, редактирование статьи;  
Влодавец Д.В. координация исследования, редактирование статьи.

**Благодарности.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Поступила 26.06.2023

Принята к печати 30.08.2023

Опубликована 13.10.2023

Yuliya O. Papina, Svetlana B. Artemyeva, Olga S. Groznova, Inna V. Lukyanova, Evgeniya A. Melnik, Konstantin M. Tutelman, Dmitrii V. Vlodavets

## Asymptomatic troponin I elevation and acute myocarditis in the late period of gene replacement therapy with onasemnogene aberpavovec for patients with spinal muscular atrophy: literature review and clinical case series

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation

**Introduction.** Spinal muscular atrophy (SMA) 5q is a rare genetically determined progressive neuromuscular disorder, is the most frequent cause of infant death not long ago. Nowadays onasemnogen aberpavovec as pathogenetic therapy is successfully used in clinical practice to combat this disease. Gene replacement therapy (GRT) with onasemnogen aberpavovec for SMA patients may come amid non-target changes in the cardiovascular system that require early diagnosis and monitoring.

**Objective.** To present clinical reports considering children with genetically confirmed SMA and elevated troponin I levels after onasemnogen aberpavovec gene replacement therapy.

**Materials and methods.** We monitored forty two children with genetically confirmed SMA who received gene replacement therapy with onasemnogen aberpavovec in the pediatric neurology department. All patients were tested for troponin I before and after the infusion, additional tests of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP), creatine phosphokinase-MB (CPK-MB), electrocardiogram, echocardiography were made if needed.

**Results.** In 11 (26.2%) of 42 SMA children troponin I was elevated and detected up to the eighth week after drug administration. At the same time, an increased concentration of troponin I in the majority of cases (41 out of 42 children) was not associated with clinically significant manifestations. There was only one case when acute myocarditis, confirmed by clinical and instrumental methods of investigation occurred. It was a girl with a long-term (10 months) elevation of troponin I, who had an intercurrent infection.

**Conclusions.** Troponin I elevations detected after GRT with onasemnogene aberpavovec in SMA patients are often asymptomatic. This myocarditis case highlights the importance of longer cardiac monitoring of troponin I elevations, especially in the presence of intercurrent bacterial and viral infections.

**Keywords:** gene replacement therapy; onasemnogen aberpavovec; inflammatory cardiomyopathy; myocarditis; troponin; spinal muscular atrophy; heart; *SMN1*; SMN protein

**Compliance with ethical standards.** The study was approved by the Local Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russia (Protocol No. 226 of 20.02.2023).

**For citation:** Papina Yu.O., Artemyeva S.B., Groznova O.S., Lukyanova I.V., Melnik E.A., Tutelman K.M., Vlodavets D.V. Asymptomatic troponin I elevation and acute myocarditis in the late period of gene replacement therapy with onasemnogene aberpavovec for patients with spinal muscular atrophy: literature review and clinical case series. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2023; 4(3): 144–157. (In Russ.)

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-3-144-157>

<https://elibrary.ru/bbiapk>

**For correspondence:** Yuliya O. Papina, Neurologist of the Department of Psycho-neurology, Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation. E-mail: papina.u@pedklin.ru

### Information about authors:

Papina Y.O., <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855>  
Artemyeva S.B., <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>  
Groznova O.S., <https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>  
Lukyanova I.V., <https://orcid.org/0009-0007-6195-3402>  
Melnik E.A., <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>  
Tutelman K.M., <https://orcid.org/0009-0003-4418-0269>  
Vlodavets D.V., <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

### Contribution:

Papina Y.O. research design, coordination of the study, material collection and data processing, text writing, review of publications on the topic of the article  
Artemyeva S.B. coordination of the study, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, article editing  
Groznova O.S. obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, text writing  
Lukyanova I.V. obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, text writing  
Melnik E.A. analyzing the data obtained, article editing  
Tutelman K.M. obtaining data for analysis, article editing  
Vlodavets D.V. coordination of the study, article editing

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

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

Received: June 26, 2023

Accepted: August 30, 2023

Published: October 13, 2023

## Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) 5q является одним из самых тяжёлых и наиболее часто встречающихся генетических заболеваний, выявляемых в раннем возрасте [1, 2]. Причиной развития СМА является делеция 7-го или 7-го и 8-го экзонов гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Ген *SMN1* отвечает за выживание мотонейронов спинного мозга. Клиническая картина СМА 5q развивается из-за дефицита белка SMN [1–3]. Частота встречаемости данной патологии — 1 случай на 6–10 тыс. человек [1]. Гетерозиготное носительство делеции 7-го или 7-го и 8-го экзонов в гене *SMN1* у людей распространено — каждый 40–50-й человек является носителем гетерозиготной мутации в гене *SMN1* [2, 4]. По данным российских авторов, частота носительства в России составляет 1 на 36 человек [5].

До недавнего времени терапия СМА была исключительно симптоматической. За последнее десятилетие были разработаны и стали доступными первые методы патогенетической терапии, меняющие траекторию естественного течения СМА [6]. Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США, Европейским агентством по лекарственным средствам и в России одобрены три лекарственных средства для лечения СМА: нусинерсен (торговое наименование Спинраза), ридиплам (торговое наименование Эврисди) и онасемноген абепарвовек (торговое наименование Золгенсма) [7–9].

Препарат онасемноген абепарвовек (ОА) представляет собой вектор для генной терапии на основе аденоассоциированного вируса серотипа 9 (AAV9), способного преодолевать гематоэнцефалический барьер, достигая клетки-мишени в центральной нервной системе. Терапевтический эффект обеспечивается за счёт внедрения гена *SMN1* в ядро клетки и образования кольцевой эписомы, с которой происходит формирование пре-иРНК с последующим синтезом необходимого белка SMN на рибосоме в цитоплазме. Введение ОА осуществляется путём однократной внутривенной инфузии [9, 10]. Препарат ОА одобрен для лечения пациентов с СМА более чем в 40 странах мира и, по открытым данным компании «Новартис», на март 2023 г. уже более 3000 пациентов в мире получили препарат в рамках клинических исследований, в международной программе управляемого доступа и при пострегистрационном использовании [6, 11]. Данные о длительности действия генной заместительной терапии (ГЗТ) при применении ОА изучаются; первые пациенты, получившие данный вид терапии в 2014 г., имеют максимум 7-летний период наблюдения. Однако до сих пор не известно о возможных нежелательных явлениях применения ГЗТ в отдалённой перспективе — 10–20–30 и более лет [12].

За время проведения клинических исследований и в реальной практике у пациентов со СМА отмечались следующие нежелательные явления: временное

повышение уровня ферментов печени, тромбоцитопения и рост уровня тропонина I в сыворотке крови. Нарастание уровня трансаминаз чаще всего протекает без нарушений функции печени (общий и непрямой билирубин, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза остаются в референсных значениях) и хорошо контролируется кортикостероидами [6, 13–15]. Повышение уровня тропонина I обычно является бессимптомным и не требует коррекции терапии [16].

Перед введением ГЗТ необходимо провести ряд обследований, включая титр антител к AAV9, трансаминазы, билирубин, общий белок, показатели свёртываемости крови (коагулограмма), общий анализ крови и тропонин I. После проведения терапии рекомендованы тщательный мониторинг функции печени, оценка количества тромбоцитов, определение тропонина I и протромбина в крови. Существующий риск иммуноопосредованных нежелательных явлений требует профилактического назначения кортикостероидов [6].

Безопасность ГЗТ ОА была продемонстрирована в 7 клинических исследованиях (NCT02122952 [START], NCT03306277 [STRIVE-US], NCT03505099 [SPRINT], NCT03461289 [STRIVE-EU], NCT03837184 [STRIVE-AP], NCT03421977 [LT-001] и NCT04042025 [LT-002]), в которых по состоянию на 12.11.2020 участвовали в общей сложности 102 пациента [13]. Только в 17 (16,7%) случаях отмечались кардиологические симптомы: транзиторное нарушение ритма ( $n = 7$ ) в виде умеренной тахикардии или брадикардии, клинически незначимое транзиторное повышение уровня тропонина I у 16 пациентов, из них у 3 этот показатель был выше референсных значений до лечения, однако не всем пациентам выполняли тест на тропонин I (в общей сложности у 22 пациентов было получено по крайней мере одно значение тропонина I). Во всех случаях повышения уровня тропонина I, кроме одного, показатель нормализовался через 2 мес. Сократительная способность миокарда у всех 17 пациентов была не нарушена, в единичных случаях ( $n = 2$ ) отмечено снижение фракции выброса левого желудочка ниже нормы (51,0 и 55,7% при определении по методике Тейхгольца) спустя 6 мес после введения препарата, при этом клинических проявлений у этих больных не было. Признаков внутрисердечных тромбов у пациентов не наблюдалось. У 2 погибших пациентов по данным вскрытия были зарегистрированы признаки миокардита на фоне тяжёлой полиорганной недостаточности, вызванной сепсисом [13].

В ряде данных различных центров в реальной клинической практике бессимптомное повышение уровня тропонина I, нередко выявляемое на 1-й неделе после введения ОА, не приводило к кардиологическим событиям [13, 16–22]. Ни один из часто сообщаемых событий, таких как тахикардия, одышка, не имели первично сердечную этиологию. У некоторых пациентов на скрининговом визите перед введением ГЗТ обнаруживалось увеличенное содержание тропонина I

без клинических проявлений, кроме 15-месячного ребёнка с повышенным уровнем тропонина I в момент смерти (через 2 ч после реанимации), у которого тропонин I после сердечно-лёгочной реанимации составил 8210 нг/мл. Признаки вовлечения сердечно-сосудистой системы были зарегистрированы в ряде случаев: остановка сердца ( $n = 16$ ), остановка сердца и дыхания ( $n = 5$ ), сердечная недостаточность ( $n = 1$ ), застойная сердечная недостаточность ( $n = 1$ ) и дисфункция левого желудочка ( $n = 1$ ), но ни одно из этих событий не имело первично сердечную этиологию [16].

В литературе есть упоминание о 2 случаях миокардита у больных СМА после проведения ГЗТ ОА. У первого пациента на фоне рецидивирующей бактериальной респираторной инфекции со стойкой тахикардией и развившимся респираторным дистресс-синдромом установлено повышение уровня тропонина I до 63,5 пг/мл (норма ниже 20 пг/мл). У второго больного отмечалось нежелательное явление в виде инфекции нижних дыхательных путей с повышением уровня тропонина I до 80 нг/л (референсный диапазон не указан) без изменений со стороны электрокардиограммы (ЭКГ) и эхокардиограммы (ЭхоКГ) [16].

В настоящее время недостаточно информации о нормативных показателях концентрации тропонина I у здоровых детей и у детей со СМА [23–26]. Тропонин I является маркером повреждения кардиомиоцитов, в том числе воспалительного генеза. Биопсия миокарда и магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением признаны методиками «золотого стандарта» диагностики острого миокардита [17]. Учитывая трудности использования этих методик у пациентов со СМА первых лет жизни, случаи повышения уровня тропонина I после ГЗТ должны вызывать особую настороженность со стороны лечащего врача, требовать дополнительного обследования и длительного наблюдения.

В данной статье мы представляем серию клинических случаев пациентов со СМА 5q с бессимптомным повышением уровня тропонина I. Подробно описан случай больной девочки со СМА, у которой в отдалённом периоде после проведения ГЗТ на фоне интеркуррентной инфекции обнаружено нежелательное явление в виде клинически подозреваемого острого миокардита с исходом в воспалительную кардиомиопатию. Миокардит сопровождался клиническими проявлениями острой сердечной и дыхательной недостаточности, выраженными изменениями на ЭКГ, динамическими изменениями концентрации тропонина I в крови.

### Материалы и методы

В детском психоневрологическом отделении № 2 под наблюдением находились 42 ребёнка со СМА, получивших лечение ОА в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева с апреля 2020 г.

по декабрь 2022 г. Диагноз СМА был установлен на основании клинической картины и подтверждён молекулярно-генетическим анализом. Законными представителями пациентов подписано информированное согласие о применении препарата, официальные представители пациентов были проинформированы о возможных побочных действиях препарата.

У всех пациентов исследовали уровень тропонина I до и после инфузии ОА, по показаниям проводились определение уровня NT-proBNP, активности КФК-MB, ЭКГ и ЭхоКГ. Сердечный тропонин I исследовался в различных лабораториях, поэтому данные представляют собой сочетание высокочувствительных и стандартных значений тропонина I (различный диапазон нормативных значений). Моторную функцию оценивали с помощью шкалы детской больницы Филадельфии для диагностики двигательных функций у новорождённых (CHOP INTEND), общее двигательное развитие — по шкале оценки неврологического статуса больницы Хаммерсмит у детей раннего возраста, часть 2 (HINE-2) [27].

### Результаты

#### Характеристика группы

В исследование были включены 42 ребёнка со СМА после проведённой ГЗТ, из них 23 девочки (54,8%) и 19 мальчиков (45,2%). Со СМА I типа было 34 (81,0%) ребёнка, со СМА II типа — 8 (19,0%). Средний возраст детей составил 18,5 (4–40) мес.

У всех пациентов проанализирован уровень тропонина I в динамике до и после проведения ГЗТ. Повышение тропонина I, определяемое в крови не позднее первых 8 нед, выявлено у 11 (26,2%) пациентов из 42. Из них у 5 (11,9%) пациентов повышение тропонина I произошло на 1-й неделе после инфузии. Тактика ведения пациентов в связи с ростом тропонина I не менялась. В динамике не выявлялись клинически значимые изменения ЭКГ и ЭхоКГ. Чаще всего снижение уровня тропонина I до нормальных цифр происходило в течение 2–3 нед и не позднее 2 мес после инфузии. Все пациенты получали терапию кортикостероидами согласно рекомендациям. Клинических проявлений, кроме транзиторной тахикардии, у пациентов не было, за исключением одного из рассмотренных нами клинических случаев. Три пациента из 11 до ГЗТ получали терапию нусинерсеном и 1 — ридсипламом.

В статье представлено краткое описание 4 пациентов, у которых при лабораторном обследовании было выявлено повышение уровня тропонина I, а при инструментальном обследовании сердечно-сосудистой системы — изменения без клинических проявлений, а также впервые описываемый нами случай пациентки с клинически подозреваемым острым миокардитом на фоне интеркуррентной инфекции с исходом в воспалительную кардиомиопатию. Из проанализированных

случаев бессимптомное повышение уровня тропонина I до введения препарата было выявлено только у 1 пациента с тяжёлым течением СМА 1-го типа.

**Клинический случай 1.** Девочка с СМА I типа с клиническими проявлениями заболевания с рождения. Возраст на момент введения ГЗТ ОА — 2 года 6 мес, вес 12 кг. До введения ГЗТ в течение 2 лет больная получала терапию ризидипамом. У ребёнка отмечалась выраженная деформация грудной клетки, сколиоз и была необходима неинвазивная вентиляция лёгких на время сна. Оценка по шкалам моторного развития перед лечением составила CHOP INTEND 31 балл, HINE-2 — 3 балла. Несмотря на повышенный уровень тропонина I до 41 пг/мл (при норме до 18) перед введением ГЗТ, концентрация NT-проBNP оставалась в пределах референсных значений — 57 пг/мл (при норме до 100 пг/мл), жалоб и клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось. Повышение тропонина I сохранилось и после введения ГЗТ — максимально до 48,1 пг/мл (при норме до 18 пг/мл), однократно было выявлено повышение уровня NT-проBNP до 169 пг/мл (норма до 125 пг/мл). Снижение уровня тропонина I до нормальных значений произошло к 5-й неделе от момента введения ГЗТ. Клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также изменений по данным инструментальных методов обследования сердца в тот момент выявлено не было. Через 3,5 мес после введения ГЗТ у пациента произошла остановка сердца на фоне дыхательной недостаточности. Патологоанатомических данных за миокардит получено не было, но летальный исход может свидетельствовать о заинтересованности миокарда.

**Клинические случаи 2 и 3.** Две сестры-близнецы А. и И. 6-месячного возраста с дебютом заболевания СМА в возрасте 3 мес, СМА I типа. ГЗТ ОА обеим сёстрам была проведена в возрасте 6 мес. Вес обеих сестёр на момент введения — 8,4 кг. Тестирование по шкалам моторного развития CHOP INTEND — 32 балла, HINE-2 — 3 балла. У обеих сестёр после инфузии ГЗТ тропонин I повысился на 1-й неделе после введения и сохранялся в течение 8 нед с максимально высоким показателем на 2-й неделе: А. — 67,9 пг/мл, И. — 62,2 пг/мл (при норме до 15,6 пг/мл). При этом уровень NT-проBNP оставался в пределах референсных значений. По данным ЭКГ на 2-й неделе у обеих сестёр выявлена синусовая аритмия с периодами умеренной тахикардии с частотой сердечных сокращений: А. — 130–150 уд/мин, И. — 120–140 уд/мин с постепенным снижением тахикардии до нормальных значений в течение 2 нед. У А., по данным ЭхоКГ, на 2-й неделе выявлена незначительная сепарация листков перикарда по задней стенке левого желудочка до 2 мм в диастолу. У И. через 5 нед после введения ОА сепарация листков перикарда по задней стенке левого желудочка составила 3 мм, в области верхушки — 4 мм. Гемодинамика у обеих сестёр оставалась в норме. Была

исключена инфекционная природа увеличения уровня тропонина I. В лечении пациентки А. была повышена доза преднизолона до 2 мг/кг. В динамике клинических жалоб не отмечалось, самочувствие оставалось удовлетворительным, снижение уровня тропонина I до нормальных значений произошло к 7-й неделе от проведения ГЗТ у обеих сестёр. После нормализации уровня тропонина I в крови начато снижение дозы преднизолона по стандартной схеме: по 1,25 мг 1 раз в неделю до полной отмены. При проведении ЭхоКГ и ЭКГ через 5 мес у обеих сестёр изменений со стороны сердца не выявлено.

**Клинический случай 4.** Пациент со СМА 1-го типа, дебютом заболевания в 5 мес. ГЗТ ребёнку была проведена в возрасте 21 мес, вес на момент введения составил 11,6 кг. До введения ГЗТ в течение года больной получал терапию нусинерсеном. Оценка по шкале CHOP INTEND — 60 балла, по шкале HINE-2 — 18 баллов перед лечением. Уровень тропонина I до введения и сразу после терапии находился в пределах референсных значений. До введения ГЗТ ЭхоКГ не проводилось. Клинических признаков недостаточности кровообращения не выявлено. При плановом обследовании после ГЗТ через 2 сут при ЭхоКГ выявлена значительная сепарация листков перикарда в области верхушки — до 12–14 мм в диастолу и в меньшей степени по другим областям — до 6–11 мм. Сократительная способность миокарда была в норме (фракция выброса 67% по методике Тейхгольца). Выставлен диагноз: экссудативный перикардит, кардиомиопатия неуточнённая. Воспалительные маркеры крови были в пределах нормативных значений. Данное состояние расценено как последствие ранее перенесённой инфекции, учитывая анамнез: за 7 мес до введения ОА ребёнок перенёс инфекционное заболевание, находясь в Юго-Восточной Азии, когда в течение 3 дней отмечалась лихорадка с повышением температуры до 39°C, однократная рвота, папулёзные высыпания на ладонях и стопах. Проведено обследование на возможно ранее перенесённые инфекции: вирус коронавирусной инфекции (COVID-19), цитомегаловирус, хламидия, микоплазма, вирус Эпштейна–Барр, герпес-вирус серотипы 1 и 2, вирус гепатита С и В. Установлено значимое увеличение уровня иммуноглобулинов к капсидному белку вируса Эпштейна–Барр. При обследовании внутренних органов выявлено увеличение селезёнки без изменения эхоструктуры: 9,3 × 3,7 см, коэффициент массы селезёнки — 9,1 (норма 2,0–4,0). Учитывая инфекционное заболевание за 7 мес до ГЗТ, лабораторные изменения были расценены как ранее перенесённый инфекционный мононуклеоз, в дополнительной терапии на тот момент пациент не нуждался. По данным ЭхоКГ в динамике через 5 мес сепарация листков перикарда в области верхушки составляла 3–5 мм, толщина миокарда и систолическая функция — в пределах нормы, что было расценено как значительная положительная динамика. Повышение тропонина I

у данного пациента было отмечено на 3–5-й неделе без клинических проявлений, максимально до 19 пг/мл (при норме до 9 пг/мл). По данным ЭКГ определялось диффузное нарушение процесса реполяризации миокарда без клинических проявлений.

**Клинический случай 5.** Девочка Б. со СМА I типа. Дебют заболевания с 1-го месяца жизни. Диагноз установлен только в возрасте 7,5 мес. В возрасте 11 мес перенесла внебольничную острую правостороннюю полисегментарную пневмонию. Терапию ОА ребёнок получил в возрасте 12 мес. На момент инициации патогенетической терапии ребёнок получал неинвазивную вентиляцию лёгких до 12 ч в сутки. В неврологическом статусе отмечались полное угасание сухожильных рефлексов, диффузная мышечная гипотония, атрофия, активные движения были ограничены мышечной слабостью, из крупных моторных навыков сохранными оставались только движения верхних конечностей до локтя и движения в стопе, удержание головы по средней линии в положении лёжа. Оценка по двигательным шкалам CHOP INTEND и HINE-2 перед введением ОА составила 23 и 2 балла соответственно. Несмотря на сохранную функцию глотания и принимая во внимание аспирационную пневмонию в анамнезе, наличие дисфагии, поперхивания, ребёнок переведён на полное зондовое кормление.

Перед введением ГЗТ ОА проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование. Изменений в общем анализе крови и тромбоцитопении не выявлено. Уровень активности аминотрансфераз не превышал 2 норм, билирубин был в норме, концентрация тропонина I и протромбина — в пределах референсных значений. При проведении ЭКГ снижение процесса реполяризации в миокарде (сглаженный зубец T в отведениях III, aVF). По данным ЭхоКГ — истончение межпредсердной перегородки в средней трети без признаков гемодинамически значимого сброса крови и дисфункция митрального клапана с минимальной регургитацией. Ребёнок в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара после инфузии ОА на 8-е сутки. В контрольных анализах крови через 7 сут моноцитоз до уровня

$2,33 \times 10^9/\text{л}$ , концентрация тропонина I и протромбина оставались в пределах нормативных значений. На амбулаторном этапе было рекомендовано продолжить приём преднизолона в дозе 1 мг/кг под контролем анализов крови 1 раз в неделю.

Через 16 дней после введения ГЗТ впервые отмечено повышение концентрации тропонина I до 72,9 нг/л (при норме до 14,0 нг/л) при нормальных показателях уровня NT-проBNP; жалоб и клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы у ребёнка не было. Через 26 дней после ГЗТ на ЭКГ отмечалась тахикардия до 155 уд/мин (**рис. 1**).

Учитывая изменения на ЭКГ и повышение концентрации тропонина I, к терапии был добавлен бета<sub>1</sub>-адреноблокатор атенолол в дозе 0,4 мг/кг/сут с положительным эффектом. На ЭКГ через 7 сут после начала применения атенолола отмечалась умеренная синусовая аритмия с ЧСС 122–128 уд/мин (**рис. 2**). В биохимическом анализе крови активность ферментов печени не превышала 2 норм, коррекция гормональной терапии не проводилась, ребёнок продолжал получать преднизолон в дозе 1 мг/кг. При проведении ЭхоКГ через 1 мес после ГЗТ изменений не выявлено.

Через 4 нед после введения ГЗТ развилась тромбоцитопения до  $19 \times 10^9/\text{л}$ , отмечено нарастание уровня активности ферментов печени: АЛТ до 192,9 МЕ/л, АСТ до 221,7 МЕ/л, но без повышения уровня билирубина и без нарушения функции печени, в связи с чем доза преднизолона была увеличена до 2 мг/кг. Пик повышения трансаминаз пришёлся на 7-ю неделю после введения ГЗТ: АСТ до 360 МЕ/л и АЛТ до 376 МЕ/л (**рис. 3**). Тромбоцитопения купирована в течение недели. Максимальное повышение тропонина I до 135,1 пг/мл (при норме до 14,0) в сочетании с повышением NT-проBNP до 178,1 пг/мл (норма < 100 пг/мл) без клинических проявлений, а также в отсутствии клинически значимых изменений на ЭКГ и при проведении ЭхоКГ зафиксировано на 17-й неделе после введения препарата. В дальнейшем отмечалась постепенная нормализация уровня активности АСТ и АЛТ: снижение до 2 норм, средняя концентрация тропонина I при этом составляла 45,9 (при норме до 14) пг/мл



**Рис. 1.** ЭКГ пациентки Б.

Синусовая тахикардия до 155 уд/мин, нарушение процесса реполяризации миокарда в отведениях II, III, aVF (скорость 25 мм/с).

**Fig. 1.** Electrocardiogram of the B girl patient.

Sinus tachycardia up to 155 bpm, impairment of the process of myocardial repolarization in leads II, III, aVF (25 mm/s).

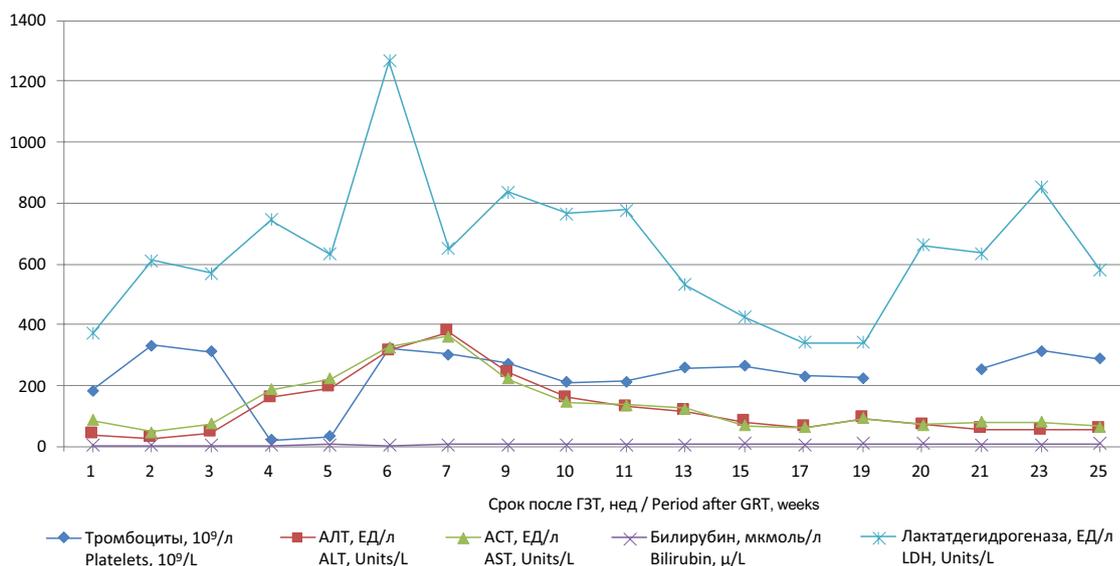


**Рис. 2.** ЭКГ пациентки Б. на фоне терапии атенололом.

Умеренная синусовая аритмия с ЧСС 122–128 уд/мин. На фоне урежения сердечного ритма по сравнению с ЭКГ на рис. 1 отмечаются положительная динамика, восстановление процесса реполяризации миокарда в стандартных отведениях II, III (скорость 50 мм/с).

**Fig. 2.** Electrocardiogram of the B girl patient against background of beta-blocker therapy.

Moderate sinus arrhythmia with a heart rate of 122–128 bpm. On the background of a slower heart rate than the ECG in Figure 1, there was a positive changes with myocardial repolarisation recovering in standard leads II, III (50 mm/sec).



**Рис. 3.** Уровень лабораторных показателей пациентки Б. после ГЗТ ОА.

**Fig. 3.** Laboratory indices level in B girl patient after gene-replacement therapy (GRT) with onasemnogen abeparvovec (OA). On the horizontal axis — week of treatment with OA.

на протяжении 6 мес после введения ОА. Состояние ребёнка всё это время оставалось удовлетворительным, без отрицательной динамики, проводилось плановое постепенное снижение дозы гормонов. В связи с нормализацией сердечного ритма доза атенолола была уменьшена до 0,2 мг/кг/сут.

Через 6 мес проведено комплексное обследование ребёнка в стационаре. Сердечная деятельность оставалась стабильной, ЧСС — в пределах возрастной нормы. По результатам ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ значимых нарушений ритма и проводимости, изменений со стороны *ST-T* сегмента не отмечено. По данным ЭхоКГ выявлена сепарация листков перикарда за задней стенкой левого желудочка до 3 мм и в области верхуш-

ки до 3 мм. В анализах крови концентрация тропонина I впервые за 6 мес снизилась до нормы и составила 14,5 пг/мл (норма < 18,3 пг/мл), наблюдалось незначительное повышение концентрации КФК-MB до 18,3 нг/мл (норма 1,4–6,1 нг/мл), концентрация NT-proBNP была в пределах нормативных значений — 6 пг/мл (норма < 100 пг/мл). Дальнейшее применение преднизолона было нецелесообразно, препарат был отменён. В неврологическом статусе у ребёнка увеличился объём движений в руках и ногах, девочка стала лучше удерживать голову в положении на спине. Оценка по шкалам CHOP INTEND и HINE-2 в динамике через 6 мес не изменилась и составила 23 и 2 балла соответственно, что расценивалось как стабилизация состояния.

Нормальная концентрация тропонина I в крови сохранялась в контрольных анализах после отмены преднизолона в течение 2 нед. На 3-й неделе было вновь отмечено превышение нормативных значений концентрации тропонина I с постепенным медленным нарастанием в течение следующих 4 нед. Жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы и клинических проявлений сердечной недостаточности не отмечалось.

Через 7,5 мес после введения ГЗТ (1,5 мес после полной отмены преднизолона) ребёнок по неотложным показаниям был доставлен в инфекционное отделение с жалобами на тахикардию, одышку до 48–50 в минуту, гиперсаливацию, обильные влажные хрипы над всей поверхностью лёгких (прослушивались на расстоянии); при осмотре: стойкая тахикардия до 170 уд/мин, пастозность ног, сатурация 95–98%, температура 37,1°C. Основной диагноз при поступлении: внебольничная пневмония средней тяжести

с предположением о развитии острого миокардита. При поступлении на ЭКГ отмечались выраженная тахикардия до 173 уд/мин, депрессия ST-сегмента в отведениях II, III, V3–V6, повышение электрической активности правого желудочка, сдвиг переходной зоны в отведение V3, повышение электрической активности предсердий, выраженные диффузные нарушения процесса реполяризации миокарда (рис. 4).

При обследовании в стационаре уровень тропонина I в крови был повышен до 78,9 нг/л (норма < 9,0 пг/мл), концентрация NT-proBNP была в пределах референсных значений — 52 пг/мл (норма < 100,0 пг/мл). По данным ЭхоКГ изменений не выявлено: полости сердца не расширены, локальная и глобальная сократительная способность миокарда удовлетворительные, диастолическая функция не нарушена, жидкости в полости перикарда нет. Основные воспалительные маркеры в крови: лейкоцитоз  $12,11 \times 10^9/\text{л}$ , сдвиг формулы влево — сегментоядерные 57%, палочко-



**Рис. 4.** ЭКГ пациентки Б. через 7,5 мес после введения ГЗТ.

Тахикардия с ЧСС до 173 уд/мин, депрессия ST-сегмента в отведениях II, III, V3–V6, повышение электрической активности правого желудочка, сдвиг переходной зоны в V3, повышение электрической активности предсердий, выраженные диффузные нарушения процесса реполяризации миокарда (скорость 25 мм/с).

**Fig. 4.** Electrocardiogram of the B girl patient 7.5 months after GRT.

Tachycardia with heart rate up to 173 bpm, ST-segment depression in leads II, III, V3–V6, increased electrical activity of the right ventricle, shift of the transition zone in V3, increased electrical activity of the atria, severe diffuse disturbances in the myocardial repolarization (25 mm/s).

ядерные 7%, С-реактивный белок повышен до 9,4 мг/л (норма 0–5). В посевах мокроты выделен возбудитель оппортунистической инфекции синегнойная палочка в титре  $10^5$  КОЕ. На рентгенограмме лёгких на 4-е сутки — признаки правосторонней верхнедолевой пневмонии (КТИ 45%). При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ на 4-е сутки от старта терапии регистрировались синусовый ритм со среднесуточной ЧСС 141 уд/мин, единичные наджелудочковые экстрасистолы (всего 40 за сутки), нарушение адаптации QT к ЧСС. Таким образом, комплексная оценка полученных данных клинического осмотра, изменений на ЭКГ, появление нарушений сердечного ритма по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, а также повышения лабораторных биомаркеров повреждения кардиомиоцитов позволили заподозрить у пациентки Б. острый воспалительный процесс в миокарде на фоне интеркуррентной инфекции лёгких.

По поводу клинически предполагаемой воспалительной кардиомиопатии назначен курс преднизолона в дозе 2 мг/кг в течение 2 нед с последующей постепенной отменой и комплексная терапия сердечной недостаточности, включающая ингибитор ангиотензинпревращающего фермента каптоприл в субгипотензивной дозе 2,5 мг × 3 раза в сутки (0,5 мг/кг/сут), бета<sub>1</sub>-адреноблокатор (атенолол) 7,5 мг 2 раза в сутки (1 мг/кг/сут), петлевой диуретик (фуросемид) 10 мг 1 раз в сутки (0,7 мг/кг/сут), блокатор минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) 25 мг 1 раз в сутки. Дополнительно кардиометаболическая терапия: препараты калия (калия аспарагинат и магния аспарагинат) 125 мг 2 раза в сутки, левокарнитин (Элькар), убидекаренон (Кудесан). Проводились санация дыхательных путей, ингаляционная терапия, курс антибактериальной терапии. На фоне терапии отмечалась положительная динамика: по данным ЭКГ на 5-е и 14-е сутки лечения (рис. 5 и 6) нормализовалась ЧСС до 120 уд/мин; улучшился, а затем восстановился процесс реполяризации миокарда левого желудочка, исчезли признаки ишемического повреждения миокарда (депрессия сегмента ST).

Сократительная способность миокарда по данным ЭхоКГ оставалась стабильно нормальной. Уровень тропонина I снизился в 2 раза (до 35,6 нг/л; норма до 9,0 пг/мл) в течение 10 дней. Снижение тропонина до нормальных цифр произошло за 4 нед. Терапия кортикостероидами продолжена с постепенным снижением до целевой дозы 1 мг/кг. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокатор и диуретик по рекомендации кардиолога оставлены на длительное время под контролем ЭКГ, ЭхоКГ, биохимических маркеров крови.

При последующем наблюдении состояние оставалось удовлетворительным, признаков недостаточности кровообращения не отмечалось. Через 2 мес после описанного эпизода у ребёнка на фоне COVID-19 с лёгким течением (однократный подъём темпе-

ратуры до 38,5°C, лёгким кишечным синдромом, без дыхательных нарушений) также отмечен скачок концентрации тропонина I до 30,6 пг/мл (норма 0–14 пг/мл), КФК-МВ — до 92,7 нг/мл (норма до 24 нг/мл), уровень NT-proBNP — 123,9 пг/мл (норма до 125,0 пг/мл). По данным ЭКГ: синусовая тахикардия 150–158 уд/мин, диффузные нарушения процесса реполяризации (рис. 7).

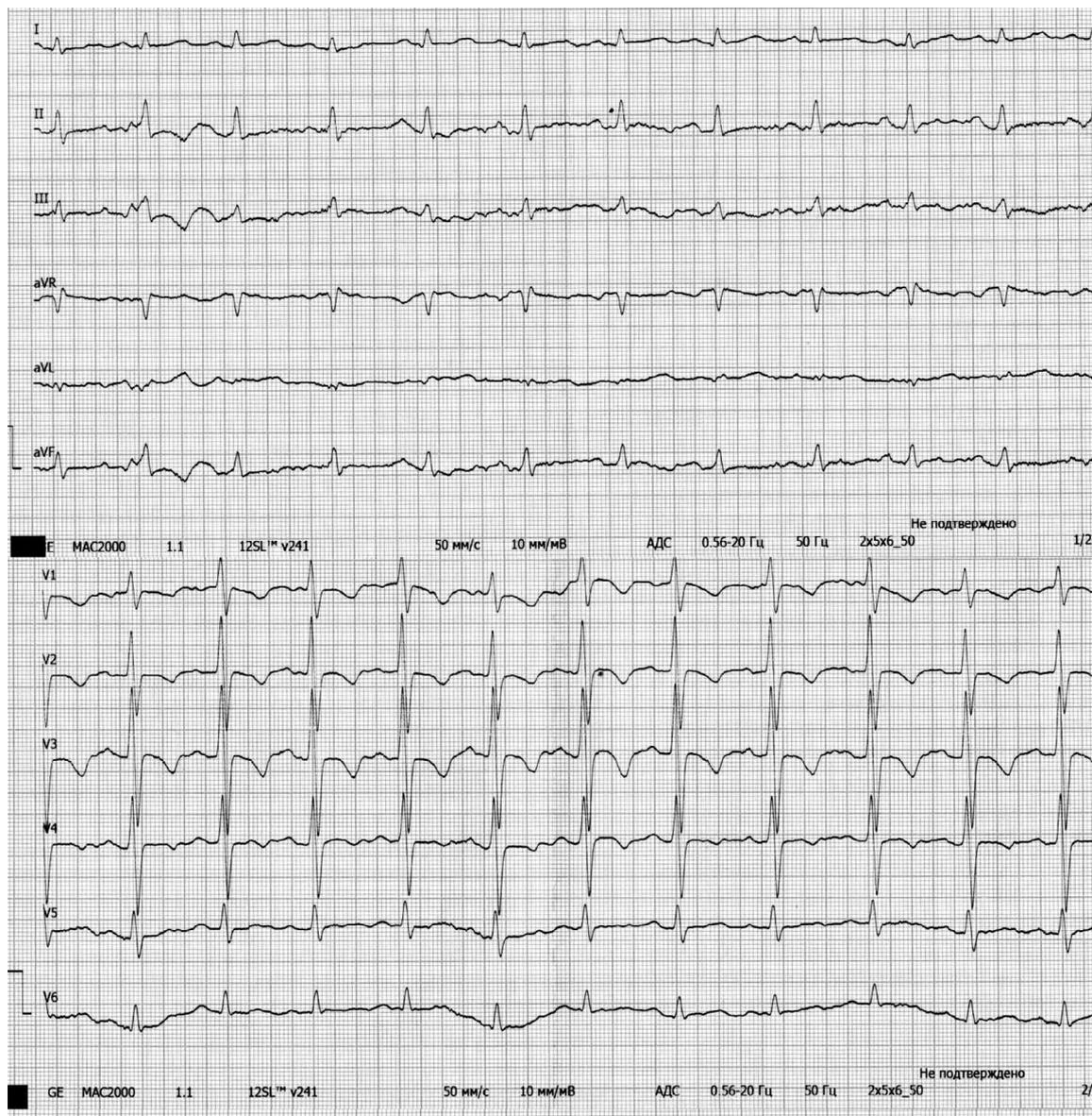
На момент заболевания ребёнок получал терапевтическую дозу преднизолона (1 мг/кг), кардиопротективную терапию и диуретик. Самочувствие оставалось средней степени тяжести. При купировании симптомов заболевания острой респираторной инфекции через 2 нед уровни тропонина, КФК-МВ и NT-proBNP нормализовались. Показатели ЭКГ пришли в норму (рис. 8), показатели ЭхоКГ также были в пределах нормативных значений. В сравнении с ЭКГ, представленной на рис. 7, отмечается восстановление процесса реполяризации миокарда.

Уровень тропонина I в плазме крови больной Б. оставался повышенным в течение 10 мес после ГЗТ ОА (рис. 9).

### Обсуждение

Дефицит белка SMN приводит не только к потере функции мотонейронов передних рогов спинного мозга у пациентов со СМА, в патологический процесс вовлекаются и другие органы и системы. Низкие уровни SMN могут влиять на нарушение эмбрионального кардиогенеза [28]. По данным литературы, при всех типах СМА могут встречаться различные сердечно-сосудистые нарушения [29]. Врождённые пороки сердца (аномалии сердечных перегородок и крупных сосудов) чаще встречаются при СМА типа I [30]. Также при СМА типа I могут возникать нарушения ритма сердца в виде синусовой брадикардии или тахикардии, что подтверждается данными ЭКГ. Кардиологические симптомы у пациентов со СМА типов II и III чаще проявляются в виде тахикардии. По результатам гистологических исследований наиболее часто был описан фиброз миокарда с атрофическими и дегенеративными миоцитами в волокнах миокарда [31, 32]. Наличие ультраструктурных изменений миокарда с очаговой дегенерацией клеток у пациентов с СМА во многом объясняет частое повышение в крови этих пациентов уровня тропонина I.

У пациентов со СМА ГЗТ с применением ОА может сопровождаться бессимптомным повышением уровня тропонина I, что продемонстрировано в множественных клинических наблюдениях [16]. В то же время на практике мы наблюдаем, что у детей со СМА уровень тропонина I может повышаться без введения ОА в связи с очаговой дегенерацией клеток миокарда. Повышения уровня тропонина I во всех случаях, кроме описанного в настоящей работе, были транзиторными и изменения тактики ведения пациентов не требовали.



**Рис. 5.** ЭКГ пациентки Б. на 5-е сутки от начала терапии.

ЭКГ-ритм синусовый с ЧСС 135–146 уд/мин. Нарушение процесса реполяризации миокарда желудочков: сглаженный зубец Т в отведении II–III, слабоотрицательный — в отведении V4, сглаженный — в отведениях V5–V6 (скорость 50 мм/с).

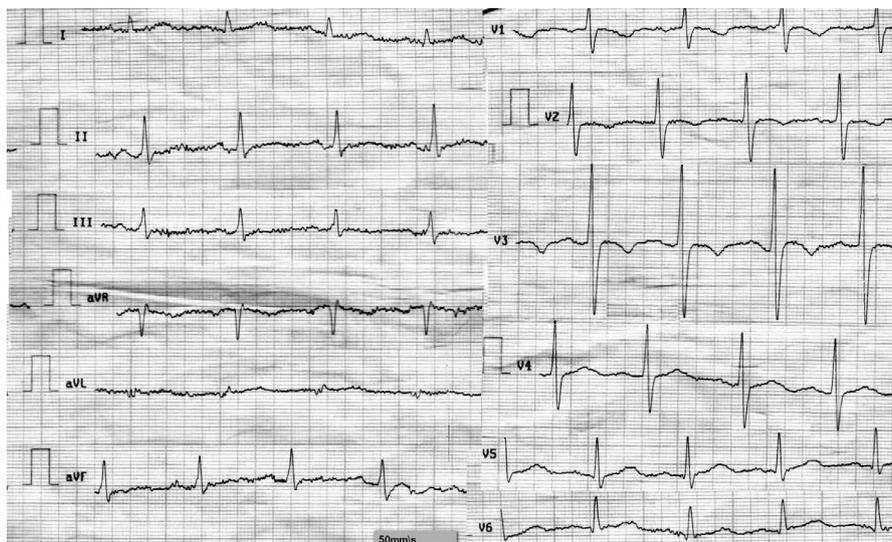
**Fig. 5.** Electrocardiogram of the B girl patient on the 5<sup>th</sup> day from the start of therapy.

ECG — sinus rhythm with heart rate = 135–146 bpm. Impaired ventricular myocardial repolarization (smoothed T wave in leads II–III, weakly negative — in lead V4, smoothed — in leads V5–V6) (50 mm/sec).

Таким образом, у 42 пациентов, получивших ГЗТ с применением ОА в нашем центре, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были представлены следующими событиями:

- изменение уровня тропонина I после инфузии ОА выявлено у 11 (26,2%) пациентов и определялось в крови в первые 8 нед после введения препарата с колебанием от пограничных значений до 135,1 нг/мл (при норме до 14 нг/мл). При этом данные значения тропонина I не сопровождалось клиническими проявлениями, кроме 1 случая;

- только в одном из описанных клинических случаев повышение уровня тропонина I сопровождалось изменениями на ЭКГ (синусовая тахикардия, депрессия сегмента ST, диффузное нарушение процесса реполяризации миокарда, нарушение внутрижелудочковой проводимости), клиническими проявлениями сердечной недостаточности, лабораторными маркерами поражения сердечной мышцы, что было связано с течением острого воспалительного процесса (клинически подозреваемого миокардита с исходом в воспалительную кардиомиопатию) на фоне интеркуррентной инфекции;

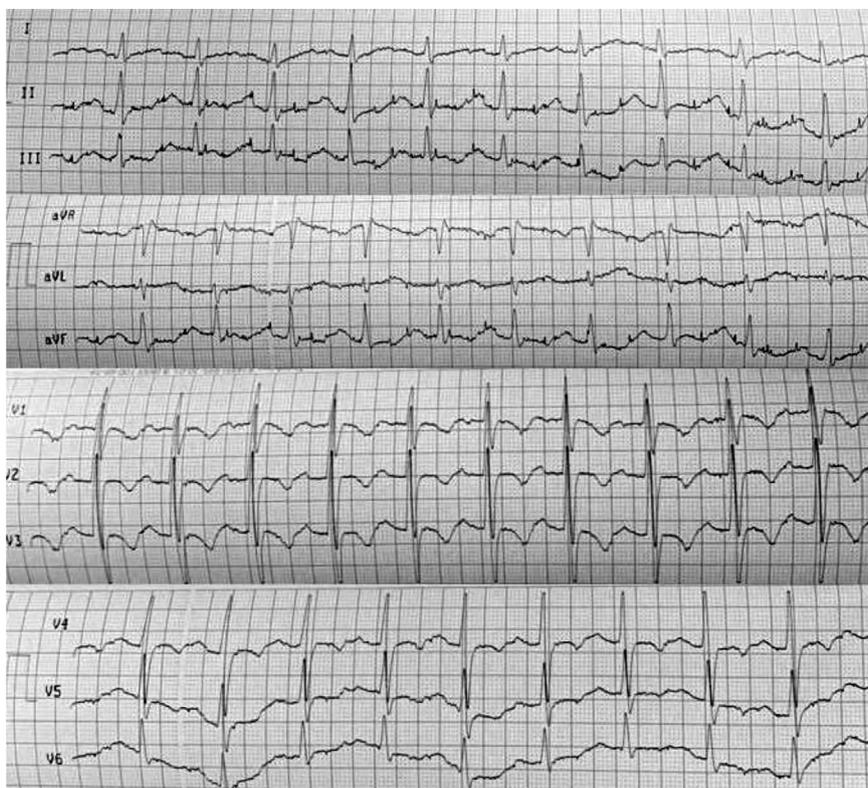


**Рис. 6.** ЭКГ пациентки Б. на 14-е сутки от начала терапии.

ЭКГ — синусовый ритм с ЧСС 120–112 уд/мин. Незначительные нарушения процесса реполяризации миокарда: слабopоложительный зубец T в II отведении, восстановление процесса реполяризации миокарда левого желудочка — положительный зубец T в отведении V4–V6. Отсутствуют признаки ишемического поражения миокарда — отклонение сегмента ST от изолинии (скорость 50 мм/с).

**Fig. 6.** Electrocardiogram of the B girl patient on the 14<sup>th</sup> day from the start of therapy.

ECG — sinus rhythm with a heart rate of 120–112 bpm. Slight disturbances in the process of myocardial repolarization (weakly positive T wave in lead II, myocardial repolarization of the left ventricle is recovered (positive T wave in V4–V6). There are no signs of ischemic myocardial damage (ST-segment deviation from the isoline) (50 mm/s).

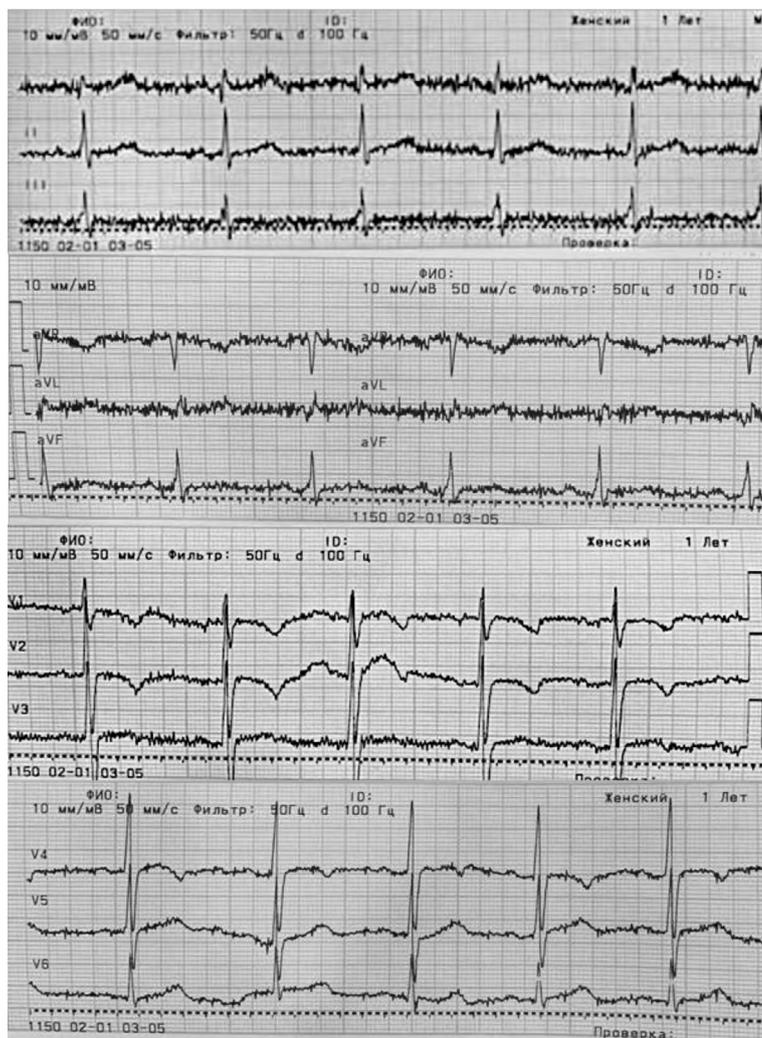


**Рис. 7.** ЭКГ пациентки Б. на фоне COVID-19.

Синусовая тахикардия с ЧСС 150–158 уд/мин. Диффузные нарушения процесса реполяризации миокарда, явления ишемии миокарда с депрессией сегмента ST в отведениях III, aVF, менее выражена в V3–V4. Признаки повышения электрической активности правого предсердия, сдвиг переходной зоны в отведение V3 (скорость 50 мм/с).

**Fig. 7.** ECG of the B girl patient: Sinus tachycardia with a heart rate of 150–158 bpm.

Diffuse disorders of the repolarization process. Diffuse myocardial repolarization disturbances, myocardial ischaemia with ST-segment depression in leads III, aVF, less pronounced in V3–V4. Signs of increased electrical activity of the right atrium, transition zone shift in V3 (50 mm/sec).



**Рис. 8.** ЭКГ пациентки Б. после выздоровления от COVID-19.

Ритм синусовый с ЧСС 114–120 уд/мин. На фоне урежения сердечного ритма по сравнению с ЭКГ на рис. 7, отмечается положительная динамика процесса реполяризации миокарда в стандартных и грудных отведениях, исчезновение ишемических изменений миокарда, переходная зона вернулась в V4 (скорость 50 мм/с).

**Fig. 8.** ECG of the B girl patient.

Sinus rhythm with HR 114–120 bpm. On the background of slower heart rhythm compared to ECG in Fig.7, positive trend in myocardial repolarisation process in standard and thoracic leads, myocardial ischemic changes disappeared, transition zone returned to V4 (speed: 50 mm/sec).



**Рис. 9.** Изменения уровня тропонина I у больной Б. в плазме крови в течение 10 мес после ГЗТ ОА на фоне приёма преднизолона и при возникновении внебольничной пневмонии (1) и COVID-19 (2).

На графике показан коэффициент превышения максимально допустимого уровня тропонина I. Поскольку анализы выполнены в различных лабораториях и диапазон референсных значений тропонина I отличается, пунктирной линией обозначен максимальный уровень нормы.

**Fig. 9.** Changes in troponin I level in B girl patient over ten days after GRT with OA against background of the prednisolone administration and under the occurrence of community-acquired pneumonia.

The graph shows the coefficient of exceeding the maximum permissible level of troponin I. Since the analyzes were performed in different laboratories and the range of reference values of troponin I is different, the dotted line indicates the maximum level of the normal level of troponin I.

- по данным ЭхоКГ мы наблюдали перикардиальный выпот у 4 (9,5%) пациентов с сепарацией листков перикарда максимально до 12–14 мм. Уровень тропонина I в этих случаях колебался от нормальных значений до 67,9 нг/л. Клинических проявлений перикардита не отмечалось.

В данной статье мы подробно представили случай пациентки Б. с генетически подтверждённым диагнозом СМА типа I с длительным бессимптомным повышением уровня тропонина I после ГЗТ. При этом повышенный уровень тропонина I впервые выявлен через 2 нед после инфузии ОА и наблюдался на протяжении более 10 мес. Со временем чётко определилась тенденция к снижению уровня тропонина I на фоне соматического здоровья и резкому повышению уровня тропонина I, NT-proBNP, КФК-МВ с изменениями на ЭКГ во время течения острого воспалительного процесса (инфекции нижних дыхательных путей и COVID-19).

Состояние, связанное с поражением сердца у пациентки, купировано введением в терапию глюкокортикоида (преднизолона), бета-блокаторов (атенолол), блокатора минералокортикоидных рецепторов (верошпирон), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл), диуретиков (фуросемид), проведением антибактериальной и противовирусной терапии. Своевременно назначенное лечение позволило избежать формирования острой или персистирующей миокардиальной дисфункции.

Преждевременная отмена гормонов в описанном клиническом примере, возможно, способствовала возникновению осложнения в виде острого миокардита на фоне инфекционного процесса. Заболевание COVID-19 на фоне терапевтической дозы гормонов и кардиопротективной терапии, несмотря на рост уровня кардиомаркеров и изменений на ЭКГ, не потребовало коррекции терапии.

В дальнейшем пациентке Б., перенёсшей воспалительное поражение сердечной мышцы, планируется пролонгированная терапия преднизолоном с медленным снижением дозы до полной отмены препарата, а также с постепенной отменой кардиопротективной терапии. Рекомендован контроль уровня тропонина I, NT-proBNP, КФК-МВ, регистрация ЭКГ 1 раз в 3 мес, ЭхоКГ — 1 раз в 6 мес. На фоне острого инфекционного процесса любой локализации и этиологии — обязательный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы.

### Заключение

Учитывая всё более широкое применение ГЗТ у больных со СМА, возникает необходимость мониторинга состояния сердечной мышцы на фоне проводимого лечения, а также выработки тактики ведения детей со СМА и повышенным уровнем тропонина в плазме крови до и после ГЗТ. Тщательный мониторинг сердечной деятельности у больных на фоне лечения ОА, особенно на фоне интеркуррентных

инфекционных заболеваний, позволит своевременно диагностировать у больных клинически значимые нарушения со стороны сердца, включая острое воспаление миокарда, и назначить соответствующую терапию.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Darras B.T. Spinal muscular atrophies. *Pediatr. Clin. North Am.* 2015; 62(3): 743–66. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.010>
2. Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy. *Neurol. Clin.* 2015; 33(4): 831–46. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>
3. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J., Aartma-Rus A., Cameron S., Jones C.C., et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12(1): 124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
4. D'Amico A., Mercuri E., Tiziano F.D., Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011; 6(1): 1–10. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-71>
5. Mikhalchuk K., Shchagina O., Chukhrova A., Zabnenkova V., Chausova P., Ryadninskaya N., et al. Pilot program of newborn screening for 5q spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Int. J. Neonatal Screen.* 2023; 9(2): 29. <https://doi.org/10.3390/ijns9020029>
6. Hjartarson H.T., Nathorst-Böös K., Sejersen T. Disease modifying therapies for the management of children with spinal muscular atrophy (5q SMA): an update on the emerging evidence. *Drug Des. Devel. Ther.* 2022; 16: 1865–83. <https://doi.org/10.2147/dddt.s214174>
7. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T., Connolly A.M., Kuntz N.L., Kirschner J., et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(18): 1723–32. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1702752>
8. Dhillon S. Risdiplam: first approval. *Drugs.* 2020; 80(17): 1853–8. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01410-z>
9. 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>
10. Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A., Connolly A.M., Crawford T.O., Darras B.T., et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021; 20(4): 284–93. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00001-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00001-6)
11. Novartis. Novartis shares Zolgensma long-term data demonstrating sustained durability up to 7.5 years post-dosing; 100% achievement of all assessed milestones in children treated prior to SMA symptom onset. Available at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-shares-zolgensma-long-term-data-demonstrating-sustained-durability-75-years-post-dosing-100-achievement-all-assessed-milestones-children-treated-prior-sma-symptom-onset>
12. Ziegler A., Wilichowski E., Schara U., Hahn A., Müller-Felber W., Johannsen J., et al. Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec-AVXS-101: Consensus paper of the German representatives of the Society for Pediatric Neurology (GNP) and the German treatment centers with collaboration of the medic. *Nervenarzt.* 2020; 91(6): 518–29. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00919-8> (in German)
13. Day J.W., Mendell J.R., Mercuri E., Finkel R.S., Strauss K.A., Kleyn A., et al. Clinical trial and postmarketing safety of onasemnogene abeparvovec therapy. *Drug Saf.* 2021; 44(10): 1109–19. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01107-6>
14. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F., Saito K., Mendell J.R., Servais L., et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPRINT trial. *Nat. Med.* 2022; 28(7): 1390–7. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01867-3>

15. Blair H.A. Onasemnogene abeparvovec: A review in spinal muscular atrophy. *CNS Drugs*. 2022; 36(9): 995–1005. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00941-1>
16. Chand D.H., Sun R., Diab K.A., Kenny D., Tukov F.F. Review of cardiac safety in onasemnogene abeparvovec gene therapy: translation from preclinical to clinical findings. *Res. Sq*. 2022. Preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1979632/v1>
17. Friese J., Geitmann S., Holzwarth D., Müller N., Sassen R., Baur U., et al. Safety monitoring of gene therapy for spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec – a single centre experience. *J. Neuromuscul. Dis.* 2021; 8(2): 209–16. <https://doi.org/10.3233/jnd-200593>
18. Ali H.G., Ibrahim K., Elsaid M.F., Mohamed R.B., Abeidah M.I.A., Al Rawwas A.O., et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy: the Qatari experience. *Gene Ther.* 2021; 28(10-11): 676–80. <https://doi.org/10.1038/s41434-021-00273-7>
19. Bitetti I., Lanzara V., Margiotta G., Varone A. Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: a real-world observational study. *Gene Ther.* 2023; 30(7-8): 592–7. <https://doi.org/10.1038/s41434-022-00341-6>
20. D’Silva A.M., Holland S., Kariyawasam D., Herbert K., Barclay P., Cairns A., et al. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: an Australian experience of safety and efficacy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2022; 9(3): 339–50. <https://doi.org/10.1002/acn3.51519>
21. Stettner G.M., Hasselmann O., Tschertner A., Galiart E., Jacquier D., Klein A. Treatment of spinal muscular atrophy with Onasemnogene Abeparvovec in Switzerland: a prospective observational case series study. *BMC Neurol.* 2023; 23(1): 88. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03133-6>
22. 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. Heal.* 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)
23. Karlén J., Karlsson M., Eliasson H., Bonamy A.E., Halvorsen C.P. Cardiac troponin T in healthy full-term infants. *Pediatr. Cardiol.* 2019; 40(8): 1645–54. <https://doi.org/10.1007/s00246-019-02199-9>
24. Yoldaş T., Örün U.A. What is the significance of elevated troponin I in children and adolescents? A diagnostic approach. *Pediatr. Cardiol.* 2019; 40(8): 1638–44. <https://doi.org/10.1007/s00246-019-02198-w>
25. Djordjevic S.A., Milic-Rasic V., Brankovic V., Kosac A., Vukomanovic G., Topalovic M., et al. Cardiac findings in pediatric patients with spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Muscle Nerve.* 2021; 63(1): 75–83. <https://doi.org/10.1002/mus.27088>
26. Rittoo D., Jones A., Lecky B., Neithercut D. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(22): 2411–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.027>
27. Pierzchlewicz K., Kępa I., Podogrodzki J., Kotulska K. Spinal muscular atrophy: the use of functional motor scales in the era of disease-modifying treatment. *Child Neurol. Open.* 2021; 8: 2329048X211008725. <https://doi.org/10.1177/2329048x211008725>
28. Shababi M., Habibi J., Yang H.T., Vale S.M., Sewell W.A., Lorton C.L. Cardiac defects contribute to the pathology of spinal muscular atrophy models. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(20): 4059–71. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq329>
29. Wijngaarde C.A., Blank A.C., Stam M., Wadman R.I., van den Berg L.H., van der Pol W.L. Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12(1): 67. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0613-5>
30. Franklin R.C., Jacobs J.P., Krogmann O.N., Béland M.J., Aiello V.D., Colan S.D., et al. Nomenclature for congenital and paediatric cardiac disease: historical perspectives and The International Pediatric and Congenital Cardiac Code. *Cardiol. Young.* 2008; 18(Suppl. 2): 70–80. <https://doi.org/10.1017/s1047951108002795>
31. Tanaka H., Nishi S., Nuruki K., Tanaka N. Myocardial ultrastructural changes in Kugelberg-Welander syndrome. *Br. Heart J.* 1977; 39(12): 1390–3. <https://doi.org/10.1136/hrt.39.12.1390>
32. Kuru S., Sakai M., Konagaya M., Yoshida M., Hashizume Y., Saito K. An autopsy case of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease). *Neuropathology.* 2009; 29(1): 63–7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2008.00910.x>