

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Папина Ю.О.¹, Артемьева С.Б.¹, Белоусова Е.Д.¹, Волынец Г.В.¹, Дьякова С.Э.¹,
Растегина С.Е.¹, Мельник Е.А.^{1,2}, Комарова О.Н.¹, Подгорный А.Н.¹, Влодавец Д.В.¹

Применение генозаместительной терапии у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q I типа с хронической нозокомиальной бронхолёгочной инфекцией

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», 125412, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115522, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Спинальная мышечная атрофия (СМА) 5q типа — тяжёлое наследственное нервно-мышечное заболевание, одним из серьёзных проявлений которого является развитие прогрессирующей дыхательной недостаточности (ДН). Введение патогенетической терапии приводит к уменьшению выраженности дыхательных нарушений, что снижает риск летального исхода и является основополагающим для нормализации темпов физического развития и становления новых моторных навыков у пациентов с СМА.

Цель работы — представить в условиях реальной клинической практики опыт генозаместительной терапии препаратом онасемноген абепарвокс у пациентов с СМА I типа и тяжёлой ДН в сочетании с хронической бронхолёгочной инфекцией, вызванной нозокомиальной полирезистентной микрофлорой.

Материалы и методы. В исследование включены 5 пациентов с СМА I типа и ДН 2 степени, осложнённой хронической бронхолёгочной инфекцией, включая высокорезистентную синегнойную палочку. Всем пациентам проводили комплексное клиничко-лабораторное и рентгенологическое обследование перед и в течение 2 лет после генозаместительной терапии препаратом онасемноген абепарвокс для оценки степени выраженности дыхательных нарушений. Эффективность терапии оценивали с помощью шкалы детской больницы Филадельфии для диагностики двигательных функций у новорождённых (CHOP INTEND), а общее двигательное развитие — по шкале оценки неврологического статуса больницы Хаммерсмит у детей раннего возраста, часть 2 (HINE-2).

Результаты. Проанализированы истории болезней 5 пациентов (4 мальчика и 1 девочка) с СМА I типа, средний возраст которых на момент введения генозаместительной терапии составил 19 мес (13–27 мес). Все пациенты ранее получали иной вид патогенетической терапии. После превентивной, индивидуально подобранной антибактериальной терапии все пациенты перенесли введение без обострения хронической бронхолёгочной инфекции, несмотря на проведение необходимой гормональной терапии в иммуносупрессивной дозе (1 мг/кг). В 1-й год пациенты демонстрировали постепенное нарастание двигательных навыков с последующей стабилизацией, однако на 2-м году наблюдения у 2 пациентов отмечен умеренный регресс моторных функций после перенесённой пневмонии; у 1 из 5 пациентов достигнута положительная динамика со стороны функции лёгких и эрадикация высокопатогенной микрофлоры из дыхательных путей.

Заключение. Проведение генозаместительной терапии препаратом онасемноген абепарвокс у детей с тяжёлым поражением лёгких при СМА I типа на фоне хронической респираторной инфекции относительно безопасно. Однако смена патогенетической терапии на генозаместительную на примере представленных нами случаев не принесла клинически значимых преимуществ и потребовала более тщательной подготовки пациентов. Необходимо учитывать дополнительные риски, связанные с возникновением иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне применения сопутствующей гормональной терапии, которых можно избежать на других видах патогенетической терапии. После получения генозаместительной терапии в течение 2 лет наблюдения за пациентами летальных исходов не было.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия; генозаместительная терапия; онасемноген абепарвокс; полирезистентная микрофлора; синегнойная палочка; *SMN1*

Соблюдение этических норм. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 226 от 20.02.2023). Законными представителями пациентов было подписано информированное согласие о применении онасемноген абепарвокса, все были проинформированы о возможных побочных действиях препарата и рисках использования гормональной терапии на фоне хронической бронхолёгочной инфекции.

Для цитирования: Папина Ю.О., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Волынец Г.В., Дьякова С.Э., Растегина С.Е., Мельник Е.А., Комарова О.Н., Подгорный А.Н., Влодавец Д.В. Применение генозаместительной терапии у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q I типа с хронической нозокомиальной бронхолёгочной инфекцией. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2024; 5(3): 128–146. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-3-128-146>
<https://elibrary.ru/nzzdjd>

Для корреспонденции: Папина Юлия Олеговна, врач-невролог отделения детской психоневрологии № 2 ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), 125412, Москва, Россия. E-mail: papina.u@pedklin.ru

Участие авторов:

- | | |
|----------------|---|
| Папина Ю.О. | — дизайн исследования, курация пациентов, координация исследования, сбор материала и обработка данных, написание текста, обзор публикаций по теме статьи; |
| Артемьева С.Б. | — координация исследования, анализ полученных данных, редактирование статьи; |
| Белоусова Е.Д. | — координация исследования; |
| Волынец Г.В. | — курация пациентов, редактирование статьи; |
| Дьякова С.Э. | — курация пациентов, анализ полученных данных, редактирование статьи; |
| Растегина С.Е. | — редактирование статьи; |
| Мельник Е.А. | — анализ полученных данных, редактирование статьи; |

Комарова О.Н. — курация пациентов, редактирование статьи;
Подгорный А.Н. — курация пациентов;
Влодавец Д.В. — координация исследования, редактирование статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 05.08.2024

Принята к печати 05.09.2024

Опубликована 30.10.2024

Yuliya O. Papina¹, Svetlana B. Artemyeva¹, Elena D. Belousova¹, Galina V. Volynets¹,
Svetlana E. Dyakova¹, Svetlana E. Rastegina¹, Evgeniya A. Melnik^{1,2}, Oksana N. Komarova¹,
Andrey N. Podgorny¹, Dmitry V. Vlodavets¹

Administration of gene replacement therapy in patients with spinal muscular atrophy 5q type 1 with chronic nosocomial bronchopulmonary infection

¹Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation;

²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, 115522, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Spinal muscular atrophy (SMA) 5q is a severe hereditary neuromuscular disorder, one of the serious manifestations of which is the development of progressive respiratory insufficiency. The administration of pathogenetic therapy leads to decreased symptoms of respiratory failure, which reduces the risk of lethal outcome and is fundamental for stabilizing the progression of physical development and new motor skills in SMA patients.

The aim — to present experience of onasemnogen abeparvovec (OA) gene replacement therapy (GRT) in patients with SMA type 1 and severe respiratory failure combined with chronic bronchopulmonary infection caused by nosocomial multidrug-resistant microflora in real clinical practice.

Materials and methods. Five patients with SMA type 1 and respiratory failure of second degree complicated by chronic bronchopulmonary infection were enrolled in this study. All patients were performed a comprehensive clinical, laboratory, and radiologic examination before and for two years after GRT OA administration to evaluate the severity of respiratory disturbances. The efficiency of OA therapy was estimated with the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND), and motor development was assessed by the Hammersmith Infant Neurologic Examination Part 2 (HINE-2).

Results. The medical records of 5 (four boys and one girl) patients with SMA type 1 at the mean age of 19 months (13 to 27 months) at the time of GRT OA administration were analyzed, of them. All patients had been treated with a different type of pathogenetic therapy before GRT OA. After the preventive, personalized antibacterial therapy, all patients experienced GRT OA administration without exacerbation of chronic bronchopulmonary infection, despite hormonal therapy in an immunosuppressive dose (1 mg/kg). There were no lethal outcomes during two years after GRT OA. Over the first year, patients demonstrated a progressive increase in motor skills with further stabilization, but during the second year of follow-up, two patients showed moderate regression of motor skills after pneumonia. One of five patients had a positive lung function dynamics and eradication of highly pathogenic bacterial microflora from the respiratory tract.

Conclusions. It is comparatively safe to administer GRT OA in children with SMA type 1 and chronic respiratory infection. However, changing pathogenetic therapy to GRT OA in the cases we presented did not have clinically significant advantages and required more careful patient preparation. Additional risks associated with the occurrence of immune-mediated adverse events due to concomitant hormonal therapy, which can be avoided on other types of pathogenetic therapy, should be considered.

Keywords: spinal muscular atrophy; gene replacement therapy; onasemnogene abeparvovec; multidrug-resistant microflora; *Pseudomonas aeruginosa*; SMN1

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University (Protocol No. 226 of 20.02.2023). The patients' legal representatives signed informed consent on the use of onasemnogene abeparvovec, all were informed about possible side effects of the drug and risks of using hormonal therapy against the background of chronic bronchopulmonary infection.

For citation: Papina Yu.O., Artemyeva S.B., Belousova E.D., Volynets G.V., Dyakova S.E., Rastegina S.E., Melnik E.A., Komarova O.N., Podgorny A.N., Vlodavets D.V. Administration of gene replacement therapy in patients with spinal muscular atrophy 5q type 1 with chronic nosocomial bronchopulmonary infection. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2024; 5 (3): 128–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-3-128-146>
<https://elibrary.ru/nzzdje>

For correspondence: Yuliya O. Papina, neurologist of the Department of psychoneurology No. 2, Veltishev 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

Contribution:

Papina Yu.O. — research design, patient supervision, study coordination, collection of materials and data processing, text writing, review of publications on the topic of the article;
Artemyeva S.B. — study coordination, analysis of the obtained data, article editing;
Belousova E.D. — study coordination;
Volynets G.V. — patient supervision, article editing;
Dyakova S.E. — patient supervision, analysis of the obtained data, article editing;
Rastegina S.E. — article editing;

Komarova O.N. — patient supervision, article editing;
Melnik E.A. — analysis of the obtained data, article editing;
Podgorny A.N. — patient supervision;
Vlodavets D.V. — study coordination, article editing.
All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received: August 5, 2024

Accepted: September 5, 2024

Published: October 30, 2024

Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) типа 5q — тяжёлое нервно-мышечное заболевание, вызванное дефицитом белка выживаемости мотонейронов (survival motor neuron, SMN) вследствие гомозиготной делеции 7-го или 7-го и 8-го экзонов гена *SMN1* [1–4]. Самой неблагоприятной формой болезни является СМА I типа с 2 копиями гена *SMN2* (основного модификатора заболевания) с дебютом клинической картины в первые месяцы жизни. При естественном течении заболевания дети с СМА I типа без патогенетического лечения погибают в возрасте до 2 лет преимущественно от осложнений со стороны дыхательной системы [5, 6]. Таким образом, СМА I типа имеет самое узкое терапевтическое окно для успешного этиопатогенетического лечения и требует незамедлительного старта терапии [7–9].

Дыхательные нарушения развиваются вследствие дегенерации α -мотонейронов передних рогов спинного мозга, иннервирующих основные группы мышц, участвующих в акте дыхания. Для СМА характерно вовлечение преимущественно экспираторных межреберных мышц при относительно сохранной инспираторной функции диафрагмы, что обуславливает появление парадоксального дыхания в первые месяцы или даже дни жизни. Слабость дыхательных мышц приводит к снижению эффективности кашля, плохому выведению бронхолёгочного секрета, ограничению экскурсии лёгких, формированию специфической деформации грудной клетки — «колоколовидной», ночной гиповентиляции и быстрому прогрессированию дыхательной недостаточности (ДН). Частые эпизоды десатурации вследствие обструкции слизи крупных бронхов являются наиболее важной причиной развития ателектазов и рецидивирующей инфекции дыхательных путей у таких пациентов [10–12]. Учитывая высокую частоту пребывания детей в инфекционных стационарах, в том числе в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), нередко с использованием искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) для лечения осложнённых респираторных заболеваний, риск инфицирования госпитальной (нозокомиальной) высокопатогенной микрофлорой многократно возрастает. Лидером среди возбудителей оппортунистических инфекций, с которыми сталкиваются пациенты с СМА, является синегнойная палочка — *Pseudomonas aeruginosa*,

входящая в группу бактерий-оппортунистов ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp.). В результате уникальной способности уклоняться от антибиотиков возбудители из группы ESKAPE являются основной причиной опасных для жизни внутрибольничных инфекций, особенно у пациентов, находящихся на длительной ИВЛ в ОРИТ в связи с ДН [13–16].

Дополнительный вклад в развитие аспирационных бронхитов и пневмоний у детей с СМА I типа вносят нарушения сосания, жевания, глотания пищи, слюны и жидкостей. Пациенты подвержены дегидратации, приводящей к нарушению клиренса ротоглотки и её бактериальной колонизации, а также недоеданию, которое сопряжено с нарушением иммунного статуса, приводящего к интеркуррентным заболеваниям и способствующего поддержанию ДН и воспалительного процесса в респираторном тракте [17].

Ночной мониторинг газообмена, состава газов крови и оценка жизненной ёмкости лёгких (для более старших детей) в качестве маркера рестриктивных нарушений вентиляции обязательны для выявления гиповентиляционного синдрома. С проактивной целью у лежащих пациентов, к которым относятся пациенты с СМА I типа, а также в случае выявления ночной гиповентиляции следует начинать неинвазивную вентиляцию лёгких (НИВЛ). При неэффективности НИВЛ накладывается трахеостома с применением ИВЛ [10, 11]¹.

К основным медикаментозным методам лечения СМА относятся патогенетическая терапия, целью которой является устранение дефицита белка SMN, и симптоматическая терапия. В России зарегистрированы 3 лекарственных препарата:

1) нусинерсен (международное непатентованное наименование, МНН)², который представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, вводимый интратекально;

2) ридсиплам (МНН)³, раствор для приёма внутрь, представляющий собой модификатор сплайсинга;

¹Клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q». 2023-2024-2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593_3 (дата обращения: 20.02.2023).

²Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нусинерсен. Регистрационный номер ЛП-(005730). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=898d0ebf-292c-4e82-8a88-e7027e1ee392 (дата обращения: 01.08.2023).

3) единственный препарат этиопатогенетического действия — онасемноген абепарвовек (ОА), который является нереплицирующимся рекомбинантным аденоассоциированным вирусным вектором для генной терапии на основе аденоассоциированного вируса серотипа 9 (AABV)³. ОА, содержащий видоизменённую нуклеиновую кислоту с последовательностью гена *SMN1*, способен преодолевать гематоэнцефалический барьер, достигая клетки-мишени в центральной нервной системе [18–20].

Введение генозаместительной терапии (ГЗТ) ОА осуществляется путём однократной внутривенной инфузии. В ряде клинических исследований после применения ГЗТ у пациентов с СМА I типа в возрасте до 9 мес были продемонстрированы безопасность и эффективность, в том числе уменьшение выраженности симптомов ДН [21–23]. В то же время имеются указания на ряд неблагоприятных исходов у пациентов с СМА, получивших ГЗТ ОА, из-за развившихся осложнений на фоне основного заболевания в виде пневмонии и сепсиса, что привело к быстропрогрессирующей ДН и сердечной недостаточности. Риски развития осложнений со стороны дыхательной системы приходится учитывать при принятии решения о проведении ГЗТ [19, 24].

В декабре 2021 г. в России был зарегистрирован препарат ОА и утверждены критерии отбора пациентов для проведения ГЗТ, однако в этих критериях противопоказаниями для ГЗТ были только постоянная вентиляция лёгких > 16 ч/сут и наличие гастростомы и никак не учитывалось носительство нозокомиальной патогенной микрофлоры и связанные с этим риски [25]. В представленных клинических случаях дети получили лечение в 2020–2021 гг. до регистрации препарата в России.

Согласно инструкции к препарату ГЗТ ОА для снижения побочных эффектов за 24 ч до и после инфузии ОА проводится терапия системными глюкокортикоидами (ГКС) из расчёта 1 мг/кг в сутки по преднизолону *per os* как минимум в течение 1 мес, что ограничивает его применение при наличии активного инфекционного заболевания любой этиологии⁴. Большинство пациентов с СМА I типа имеют ДН и хронический воспалительный процесс со стороны респираторного тракта с высоким риском обострения на фоне необходимости использования иммуносупрессивных доз системных ГКС.

Крайне важным является накопление опыта применения ГЗТ у пациентов с СМА, определение целе-

сообразности смены патогенетической терапии (нусинерсен, рисдиплам) на ГЗТ ОА, особенно у пациентов с сопутствующей нозокомиальной инфекцией, оценка нежелательных явлений (НЯ) и влияние терапии на моторные навыки пациентов.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ историй болезней 5 пациентов (4 мальчика и 1 девочка) с генетически подтверждённым диагнозом СМА I типа и 2 копиями гена *SMN2*, получивших лечение ГЗТ ОА. Средний возраст пациентов на момент лечения составил 19 мес (13–27 мес). Все дети имели хроническую ДН 2-й степени тяжести в сочетании с хронической бронхолёгочной инфекцией и дисфагией. До введения ГЗТ ОА все дети получали иные виды патогенетической терапии (табл. 1).

Все пациенты наблюдались с ноября 2020 г. по сентябрь 2023 г. в детском психоневрологическом отделении № 2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Законными представителями пациентов было подписано информированное согласие о применении ОА, все были проинформированы о возможных побочных действиях препарата и рисках использования гормональной терапии на фоне хронической бронхолёгочной инфекции.

Терапия назначалась детям согласно инструкции по применению препарата ОА4. Один ребёнок получил лечение препаратом ОА по программе глобального управляемого доступа. Остальным детям препарат был приобретён при содействии благотворительных фондов. Все пациенты имели исходные титры антител к AABV, измеренные с помощью иммуноферментного анализа, $\leq 1 : 50$, что свидетельствовало об отсутствии антител.

Учитывая отягощённый респираторный анамнез, пациентам проводилось тщательное исследование респираторного тракта перед введением ОА. Диагноз обострения хронического бронхолёгочного процесса устанавливали на основании клинических признаков (лихорадка, интоксикация, увеличение объёма, вязкости и изменение цвета мокроты, наличие кашля, снижение сатурации, потеря массы тела) и выявления лабораторных маркеров воспаления (лейкоцитоз, повышение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина, появление или нарастание титра условно-патогенной флоры в мокроте) в сочетании с результатами рентгено-томографического обследования (выявление участков консолидации, матового стекла, признаков бронхита и появления/увеличения зон ателектазов в лёгких и т.д.). С учётом выявленных изменений пациентам подбирались индивидуальная антибактериальная, противовоспалительная и бронхолитическая

³Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Рисдиплам. Регистрационный номер ЛП-006602. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=914f5329-4619-411d-952b-1e5f05b91243 (дата обращения: 05.02.2024).

⁴Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Онасемноген абепарвовек. Регистрационный номер ЛП-(001462)-(PGRU). URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ec6cd7e2-6be5-4d03-8a71-9cca5b2e8cc7 (дата обращения: 02.02.2024).

Таблица 1. Данные анамнеза пациентов
Table 1. Patients' history data

Показатель Index	№ 1 Мальчик Boy	№ 2 Девочка Girl	№ 3 Мальчик Boy	№ 4 Мальчик Boy	№ 5 Мальчик Boy
Тип СМА SMA type	1	1	1	1	1
Количество копий <i>SMN2</i> Copies number <i>SMN2</i>	2	2	2	2	2
Возраст дебюта Age at onset	3 нед 3 weeks	3 нед 3 weeks	6 нед 6 weeks	3 мес 3 months	1 мес 1 month
Терапия до проведения ГЗТ (возраст на момент старта, мес) Treatment before GRT (age of initiation, months)	Нусинерсен (5,3) Nusinersen (5.3)	Нусинерсен (9) Nusinersen (9)	Рисдиплам (13) Risdiplam (13)	Нусинерсен (9) Nusinersen (9) Рисдиплам (24) Risdiplam (9)	Рисдиплам (4) Risdiplam (4)
Возраст на момент инициации ГЗТ ОА, мес Age at initiation of GRT OA, months	23	13	17	27	14
Вес на момент инициации ГЗТ ОА, кг Weight at the initiation GRT OA, kg	10,8	8,2	8,9	12,6	10,2
Крупные моторные навыки на момент введения ГЗТ ОА Major motor skills at the moment of infusion GRT OA	Держит голову, кратковременно сидит с поддержкой, переворот на бок Holds head, sits with support for the short time	Нет навыков No skills	Нет навыков No skills	Нет навыков No skills	Нет навыков No skills
Крупные моторные навыки через 2 года после ГЗТ ОА Major motor skills 2 years after GRT OA	Держит голову, кратковременно сидит без поддержки, переворот на бок Holds head, sits without support for the short time	Нет навыков No skills	Нет навыков No skills	Нет навыков No skills	Нет навыков No skills
Установка назогастрального зонда, мес Insertion of the naso-gastric tube, month	13	7	5	6	3
Гастростомия, мес Gastrostomy, months	14	12	30	34	30
Пневмонии со стационарным лечением до введения ГЗТ ОА (возраст, мес) Pneumonia with hospitalization before GRT OA (age, months)	Правосторонняя верхнедолевая, полисегментарная (19) Right-side high segment, polysegmental (19)	Правосторонняя нижнедолевая (3), правосторон- няя верхнедоле- вая (4) Right-side lower segment (3), Right-side high segment (4)	Двусторонняя полисегмен- тарная (5) Bilateral polysegmental (5)	Правосторон- няя верхнедо- левая (6) Right-side high segment (6)	Двусторонняя полисегмен- тарная (3) Bilateral polysegmental (3)
ИВЛ: Artificial lung ventilation:					
возраст начала, мес debut age, months	—	—	5	—	3
длительность, мес duration, months	—	—	1	—	9
НИВЛ (до ГЗТ): Non-invasive artificial lung ventilation (before GRT):					
возраст начала, мес debut age, months	4	4	6	6	12

Продолжение табл. 1 см. 133.

Показатель Index	№ 1 Мальчик Boy	№ 2 Девочка Girl	№ 3 Мальчик Boy	№ 4 Мальчик Boy	№ 5 Мальчик Boy
количество часов в сутки number of hours a day	12	24	12	16	12
Количество часов НИВЛ через 2 года после ГЗТ Number of non-invasive artificial lung ventilation hours after 2 years GRT	12	12	12	16	10
Ателектаз лёгких до ГЗТ/после ГЗТ Pulmonary atelectasis before GRT/after GRT	Верхняя доля справа/— High right segment/—	—/—	—/—	—/—	Субтотальный ателектаз левого лёгкого/— Subtotal left pulmonary atelectasis/—
Хронический обструктивный бронхит до ГЗТ/после ГЗТ Chronic obstructive bronchitis before GRT/after GRT	+/+	+/+	+/+	+/+	+/-
Посев мокроты до введения ГЗТ, КОЕ Phlegm inoculation before GRT, CFU	<i>P. aeruginosa</i> , 10 ⁴ ; <i>S. aureus</i> , 10 ³	<i>P. aeruginosa</i> , 10 ⁷ ; <i>S. aureus</i> , 10 ² ; <i>E. cloacae</i> , 10 ³ ; <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , 10 ³ ; <i>Corynebacterium</i> , 10 ³ ; <i>S. epidermidis</i> , 10 ³ ; <i>Streptococcus viridans</i> , 10 ³ ; <i>Neisseria</i> spp., 10 ³	<i>P. aeruginosa</i> , 10 ⁶⁻⁷ ; <i>Corynebacte- rium striatum</i> , 10 ⁷	<i>P. aeruginosa</i> , 10 ⁴ ; <i>S. aureus</i> , 10 ⁵	<i>S. marcescens</i> , 10 ⁵⁻⁶ ; <i>P. aeruginosa</i> , 10 ⁵⁻⁷ ; <i>P. mirabilis</i> , 10 ⁵⁻⁶ ; <i>Elizabeth- kinia anohelis</i> , 10 ³ ; <i>Enterococ- cus faecalis</i> , 10 ³ ; <i>Proteus mirabilis</i> , 10 ⁴
Сопутствующая антибактериальная и иная терапия на фоне введения ГЗТ ОА Concomitant antibacterial and other therapy over time of GRT OA initiation	Колистиметат натрия + будесонид + ипратропия бромид, нифурател Kolistimetat natrii + Budesonid + Ipratrop- ium bromid, Nifuratel	Тобрамицин + будесонид + ипратропия бромид TOB + Budesonid + Ipratropium bromid	Колистиметат натрия + будесонид + ипратропия бромид Kolistimetat natrii + Budesonid + Ipratropium bromid	Колистиметат натрия + будесонид + ипратропия бромид Kolistimetat natrii + Budesonid + Ipratropium bromid	Колистиметат натрия + будесонид + ипратропия бромид Kolistimetat natrii + Budesonid + Ipratropium bromid
Частота пневмонии и хронического бронхита после проведения ГЗТ ОА Frequency of pneumonia and chronic bronchitis after GRT OA	Ежемесячные обструктивные бронхиты Monthly obstructive bronchitists	Через год после ГЗТ — обструк- тивный бронхит One year after GRT — obstruc- tive bronchitist	Через 1,5 года после ГЗТ — поли- сегментарная пневмония One and a half year after GRT — poly- segmental pneumonia	Через 1,5 года после ГЗТ — поли- сегментарная пневмония One and a half year after GRT — poly- segmental pneumonia	Не отмечено Not applicable
Высев <i>P. aeruginosa</i> через год после ГЗТ ОА в мокроте <i>P. aeruginosa</i> phlegm inoculation following year after GRT	+	+	+	+	—
Восстановление функции глотания после ГЗТ ОА Recovery of the swallowing function after GRT	+	—	+	—	—

Примечание. КОЕ — колониеобразующая единица.
Note. CFU — colony-forming unit.

терапия на фоне активных дренажных мероприятий с использованием сеансов внутрилёгочной перкуссии, откашливателя, активной аспирации слизи и дыхательной гимнастики с мешком Амбу. Информация о перенесённых заболеваниях и полученной терапии представлена в табл. 1.

Поскольку для пациентов с СМА в сочетании с тяжёлой ДН, осложнённой высокопатогенной нозокомиальной микрофлорой, отсутствуют отечественные клинические рекомендации по применению ГЗТ ОА, как и публикации на эту тему в мировой литературе, подходы к терапии хронической респираторной инфекции строились на опыте ведения больных с муковисцидозом из-за схожести клинических проявлений со стороны дыхательной системы [26].

Помимо регулярной оценки неврологических симптомов и нутритивного статуса, на протяжении 2 лет наблюдения проводилось повторное комплексное обследование для оценки тяжести ДН (ночная пульсоксиметрия, кислотно-щелочной и газовый составы крови), выявления маркеров воспаления в крови, бактериологическое исследование аспирата из дыхательных путей с определением титра и чувствительности к антибиотикам, по показаниям — рентгено-томографическое исследование органов грудной клетки.

Эффективность терапии ОА оценивали с помощью функциональной шкалы детской больницы Филадельфии для диагностики нарушений двигательных функций у новорождённых (CHOP INTEND) [27], общее двигательное развитие — по шкале оценки неврологического статуса больницы Хаммерсмит, разработанной для детей раннего возраста, часть 2 (HINE-2) [28, 29].

Клинические примеры

Пациент № 1, мальчик. СМА I типа, 2 копии гена *SMN2*. Дебют заболевания с 3-й недели жизни в виде слабости в ногах. Диагноз СМА установлен в 1,5 мес на основании молекулярно-генетического исследования. В возрасте 4 мес выявлена хроническая ДН на фоне деформации грудной клетки и мышечной слабости, начата НИВЛ во время сна длительностью до 10–12 ч/сут. С возраста 5 мес 3 нед инициировано патогенетическое лечение препаратом нусинерсеном (оценка по шкале CHOP INTEND 16/64 баллов, по шкале HINE-2 — 1/26). С первых месяцев лечения нусинерсеном отмечалась умеренная положительная динамика в виде усиления громкости голоса, появления движений в руках и голеностопных суставах.

Течение основного заболевания было осложнено хроническим обструктивным бронхитом с частыми обострениями, хронической ДН 2 степени, вторичным пиелонефритом на фоне двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса, стойким носительством полирезистентной нозокомиальной микрофлоры, выявляемой в посевах мокроты и мочи (в том числе *P. aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Acinetobacter baumannii*).

С 4 до 18 мес отмечался постоянный субфебрилитет с ежемесячными фебрильными «свечками», воспалительные изменения в анализах крови и мочи, эпизоды падения сатурации до 86%. Рентгенологически отчётливых признаков пневмонии в этот период не зафиксировано, однако по тяжести состояния пациент многократно госпитализировался, получил более 10 курсов антибактериальной терапии и иммуноглобулинов. В связи с нарушением глотания слюны часто использовался электроаспиратор, регулярно применялись откашливатель, дыхательная гимнастика с мешком Амбу и НИВЛ во время сна до 11–12 ч/сут.

В 12 мес пациент был включён в программу расширенного доступа к препарату ОА. Однако в связи с сохраняющейся активностью хронического воспаления в респираторной и мочевыделительной системах на фоне выявленного носительства полирезистентной нозокомиальной микрофлоры введение ОА было отложено, ребёнку было продолжено лечение СМА нусинерсеном. В 13 мес ребёнок был переведён на кормление через назогастральный зонд. В 14 мес проведена эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса, что привело к купированию воспалительного процесса со стороны мочевыделительной системы, выполнена гастростомия. Выпаивание и дотацию сбалансированного питания осуществляли полностью через гастростому, что способствовало профилактике аспирационных осложнений и привело к нормализации нутритивного статуса ребёнка. В 19 мес пациент перенёс острую правостороннюю верхнедолевую полисегментарную плевропневмонию, осложнённую ателектазом. По тяжести состояния находился в ОРИТ. В связи со стойким носительством *P. aeruginosa* проведён повторный курс антисинегнойной терапии, включающей меропенем (МНН) с переходом на длительный приём ингаляционного колистиметата натрия (МНН) в сочетании с ингаляциями бронхолитика ипратропия бромид. На фоне проводимой терапии частота и тяжесть обострений хронической респираторной инфекции значительно уменьшились, удалось достичь нормализации лабораторных показателей, положительной рентгенологической динамики и сокращения степени колонизации дыхательных путей *P. aeruginosa* (с 10^{6-7} до 10^{4-5} КОЕ). Отмечалось постепенное нарастание двигательной активности: стал удерживать голову в вертикальном положении, кратковременно (несколько секунд) сидеть без опоры, научился активно захватывать игрушки и манипулировать ими, увеличился объём движений в руках и шее, научился переворачиваться на бок, уменьшились проявления дисфагии, стал громче голос, появились отдельные слоги в речи, ребёнок активно контактировал с близкими и окружающими. Однако по мере роста ребёнка прогрессировал сколиоз, что осложняло интратекальное введение нусинерсена.

В возрасте 23 мес через 1,5 года лечения нусинерсеном (перед введением ГЗТ) пациент набрал 39/64 бал-

лов по шкале CHOP INTEND (увеличение на 23 балла от старта патогенетической терапии), а по шкале HINE-2 — 7/26 баллов (увеличение на 6 баллов). Было принято решение о возможности проведения ГЗТ ОА. В связи с персистенцией хронической синегнойной инфекции в респираторном тракте решением консилиума врачей за месяц до начала данного лечения в терапию был введён колистиметат натрия 1 млн 2 раза в сутки ингаляционно в сочетании с ингаляциями ипратропия бромидом. Следует отдельно подчеркнуть, что, согласно инструкции, взаимодействие ОА и антибиотиков не изучено⁴. За 1 сут до введения ГЗТ ОА был начат приём преднизолона *per os* в дозе 1 мг/кг в сутки. На 2-е сутки после введения ОА у ребёнка развился синдром интоксикации в виде тошноты, рвоты, снижения аппетита, фебрильной лихорадки, что потребовало проведения инфузионной терапии (5% глюкоза, 0,9% NaCl). К 4-м суткам значительно повысился уровень печёночных ферментов: аспаратаминотрансферазы (АСТ) — до 581 МЕ/л (норма < 40 МЕ/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) — до 332 МЕ/л (норма < 45 МЕ/л) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — до 1260 ЕД/л (норма < 295 ЕД/л) (рис. 1). На 5-е сутки в общем анализе крови однократно была выявлена тромбоцитопения ($104 \times 10^9/\text{л}$). Диурез оставался в норме. От повышения дозы ГКС было решено воздержаться. На фоне приёма ГКС признаков активации хронической синегнойной инфекции выявлено не было, лабораторные маркеры воспаления оставались в пределах нормы. В течение недели уровень АСТ и АЛТ снизился до 242 и 187 ЕД/л соответственно, а через 2 нед наблюдения на фоне хорошего самочувствия уровень АЛТ и АСТ не превышал 2 норм и полностью нормализовался к 10-й неделе от введения ОА (табл. 2).

Пациент был выписан домой через 18 дней с момента введения ОА. Полная отмена ГКС была проведена через 4 мес после инфузии ОА. В период наблюдения (2 года после ГЗТ), несмотря на улучшение двигательного статуса, нормальные темпы физического развития и уменьшение деформации грудной клетки, сохраняются ежемесячные рецидивы хронического обструктивного бронхита с постоянным ростом в посевах аспирата из дыхательных путей полирезистентной *P. aeruginosa* (10^{4-5} КОЕ). В качестве респираторной поддержки ребёнок продолжает использовать НИВЛ во время сна до 10–12 ч/сут, дренажную терапию и дыхательную гимнастику. Отмечается задержка психоречевого развития, в речи отдельные слова, выраженная дизартрия. В моторном развитии ребёнок уверенно удерживает голову в вертикальном положении, кратковременно может сидеть без опоры, переворачивается на бок. Из-за высокого риска аспирации продолжается преимущественное кормление через гастростому, но способность глотать пюреобразную пищу у ребёнка восстановлена. В течение 2 лет после ГЗТ ОА значительных крупных мо-

торных навыков не приобретено, продолжается прогрессирование сколиоза. По шкале CHOP INTEND через год после введения ГЗТ ребёнок достиг 49/64 баллов (увеличение на 10 баллов за год), а через 2 года — 50/64 (увеличение на 1 балл за 2-й год). По шкале HINE-2 через 1 и 2 года оценка составила 8/26 баллов (увеличение на 1 балл от момента введения ОА). Динамика по моторным шкалам представлена на рис. 2.

Пациент № 2, девочка. СМА I типа, 2 копии гена *SMN2*. Дебют заболевания с первых дней жизни в виде снижения двигательной активности. В возрасте 3 нед практически отсутствовали движения в конечностях, не вызывались рефлексы новорождённых, был тихий плач. Диагноз СМА молекулярно-генетическим методом подтверждён в возрасте 7 нед. К 4 мес девочка испытывала трудности с глотанием, в связи с чем переведена на кормление через назогастральный зонд. В этот же период развились тяжёлые дыхательные нарушения с эпизодами десатураций, стала прогрессировать деформация грудной клетки, потребовалась регулярная санация дыхательных путей. С 5 мес начата НИВЛ во время сна до 10–12 ч/сут. К 8 мес развилась полная зависимость от НИВЛ (24 ч/сут), отмечалось отсутствие движений во всех группах мышц на фоне вялого тетрапареза. В течение 1-го года жизни перенесла 2 аспирационные пневмонии и обструктивный бронхит. С 9 мес инициировано патогенетическое лечение нусинерсеном. Перед лечением оценка двигательной активности по шкале CHOP INTEND составила 7/64 баллов. После первых загрузочных доз нусинерсена плач стал громче и появились минимальные движения в пальцах кистей рук. Затем увеличился объём движений в кистях — могла оторвать кисть от поверхности и сделать лёгкое отведение предплечья без антигравитационных движений. Сатурация удерживалась до 98% в период бодрствования без использования НИВЛ до нескольких часов в сутки. Кормление по-прежнему осуществлялось только через назогастральный зонд. В возрасте 12 месяцев проведена гастростомия. В 12 мес в посевах мокроты впервые выявлен рост полирезистентной *P. aeruginosa* 10^5 КОЕ без сопутствующих клинико-рентгенологических и лабораторных признаков активного воспаления, в связи с чем проводилась терапия ингаляционным антибиотиком тобрамицином (МНН) в течение месяца в сочетании с ингаляциями бронхолитика ипратропия бромида и местного ГКС будесонида.

Инфузия ГЗТ ОА была проведена в возрасте 13 мес. С учётом наличия хронической инфекции *P. aeruginosa* консилиумом врачей было решено осуществить введение ГЗТ ОА на фоне продолжения лечения синегнойной инфекции ингаляционным антибиотиком тобрамицином с информированного согласия родителей. За 1 сут до введения препарата ОА была начата гормональная терапия системными ГКС (преднизолон в дозе 1 мг/кг в сутки *per os*). На 3-и сутки после инфузии ОА отмечались однократный подъём тем-

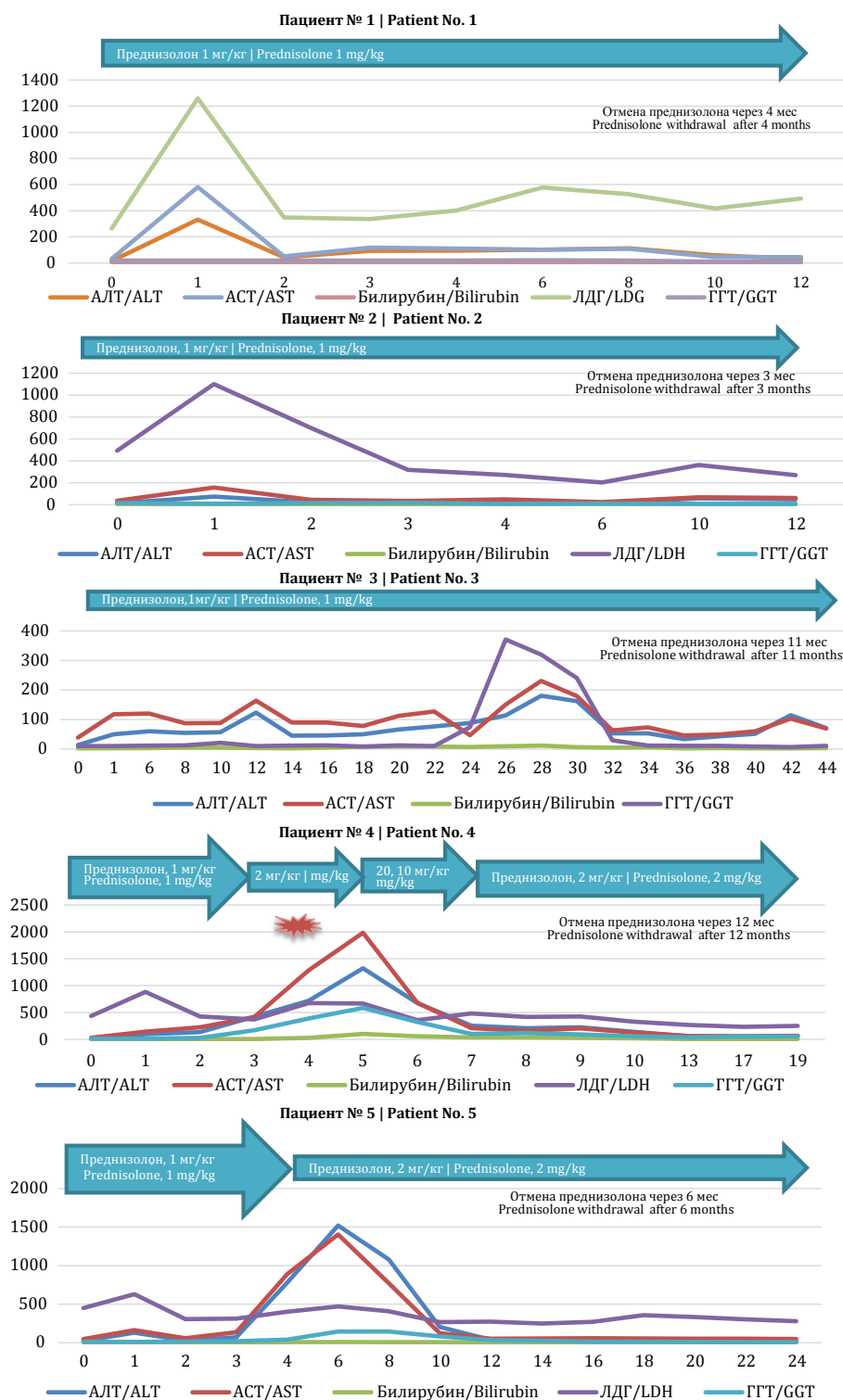


Рис. 1. Динамика показателей биохимии крови пациентов № 1–5 после ГЗТ ОА.

Неделя 0 — показатели перед введением ГЗТ ОА.

ГГТ — γ -глутамилтранспептидаза.

По осям абсцисс — номер недели; по осям ординат — уровень показателя, ЕД/л.

*Желтушность кожных покровов, слабость, отказ от еды, тромбоцитопения, отёки, коагулопатия, подкожные кровоизлияния, диарея, протеинурия, анемия, пневмония.

Fig. 1. Changes in blood biochemistry parameters of Patients No. 1–5 after GRT OA.

Week 0 — data before GRT OA, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, LDH — lactate dehydrogenase, GGT — gammaglutamyltranspeptidase.

Along the abscissa axis is the number of the week, vertically is the level of the indicator in units.

*Skin icteritiousness, weakness, food refusal, thrombocytopenia, edema, subcutaneous hemorrhage, diarrhea, proteinuria, anemia, pneumonia.

Таблица 2. НЯ после проведения ГЗТ ОА

Table 2. Adverse events after GRT OA

Показатель Index	Пациент № 1 Patient No. 1	Пациент № 2 Patient No. 2	Пациент № 3 Patient No. 3	Пациент № 4 Patient No. 4	Пациент № 5 Patient No. 5
НЯ Adverse events	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Серьёзные НЯ Serious adverse events	Нет No	Нет No	Нет No	Да (токсическое поражение печени) Yes (toxic liver damage)	Нет No
НЯ: проявления (на какие сутки) Adverse events: manifestations (days)	Слабость, тошнота, рвота, гипертермия, снижение аппетита, боль в животе (2) weakness, nausea, vomiting, hyperthermia, loss of appetite, stomach-ache (2)	Рвота, гипертермия (3) Vomiting, hyperthermia (3)	Гипертермия (3) Hyperthermia (3)	Гипертермия (3) Hyperthermia (3)	Гипертермия (2) Hyperthermia (2)
Пик повышения ферментов, нед Pick of enzymes elevation, week	1	1	8	5	5
Максимальный подъём АЛТ Maximum ALT elevation	В 6 раз 6 times	В 1,6 раз 1.6 times	В 12 раз 12 times	В 30 раз 30 times	В 34 раза 34 times
Максимальный подъём АСТ Maximum AST elevation	В 12 раз 12 times	В 4 раза 4 times	В 7 раз 7 times	В 50 раз 50 times	В 35 раз 35 times
Повышение билирубина Bilirubin elevation	Нет No	Нет No	Нет No	До 101 мкмоль/л (норма — до 21 мкмоль/л) преобладание прямой фракции Maximum 101 μmol/L (norma < 21 μmol/L), prevalence of straight fraction	Нет No
Повышение ГГТ Gamma-glutamyltranspeptidase elevation	Нет No	Нет No	Нет No	Да Yes	Да Yes
Моноцитоз Monocytosis	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Тромбоцитопения, × 10 ⁹ /л Thrombocytopenia, × 10 ⁹ /L	104	61	Нет No	70	Нет No
Каулопатия Coagulopathy	Нет No	Нет No	Нет No	Да Yes	Нет No
Максимальная применённая доза гормонов, мг/кг High steroids dose, mg/kg	1	1	2	20	2
Через сколько месяцев после ГЗТ отмена гормональной терапии, мес Withdrawal steroid therapy after GRT, months	4	4	8	12	6

Примечание. Гипертермия — выше 37°C.

Note. Hyperthermia — above 37 °C.

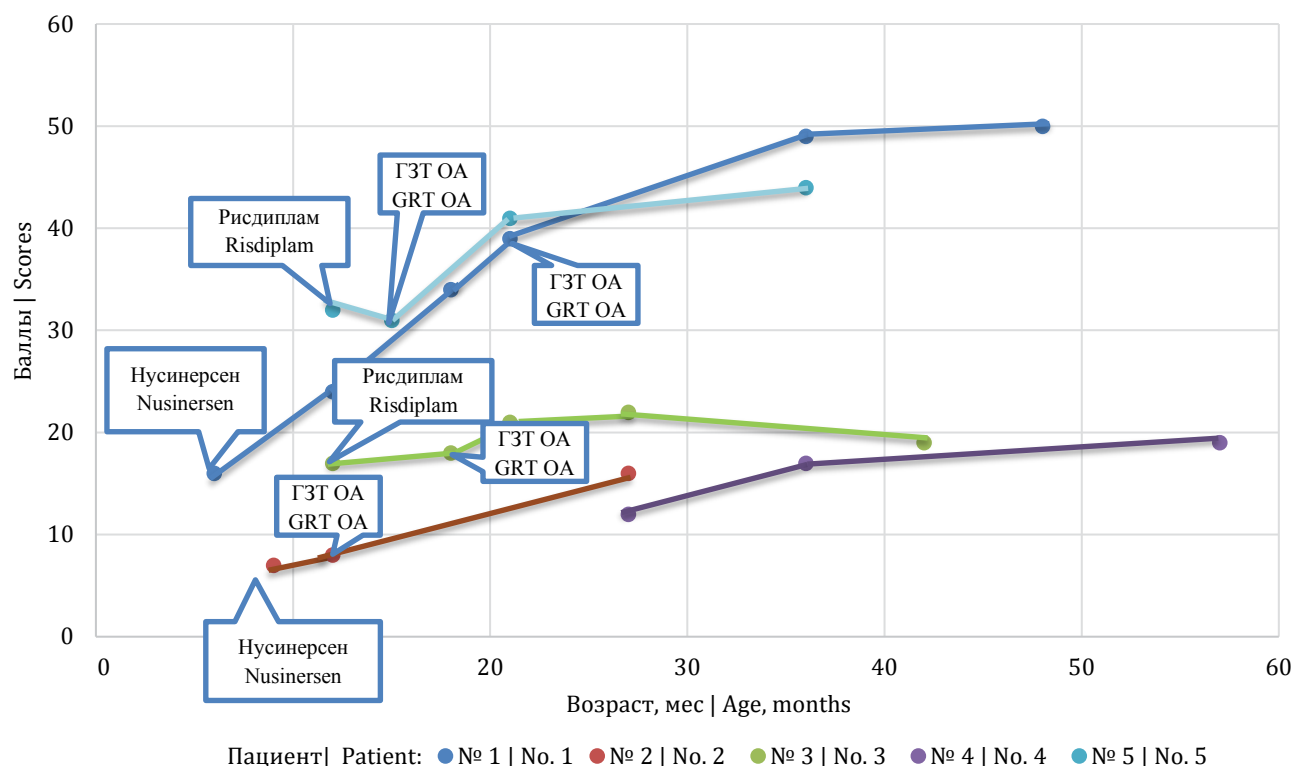


Рис. 2. Динамика оценки по шкале CHOP INTEND на фоне терапии.

До момента введения ГЗТ ОА дети получали другой вид патогенетической терапии, см. табл. 1.

Fig. 2. Trend in CHOP INTEND score on the pathogenetic therapy.

Before the GRT OA administration children were treated with other types of pathogenetic therapy, see Table 1.

пературы до 38°C и однократная рвота. К 7-м суткам после введения препарата уровень АСТ увеличился до 157 ЕД/л (норма < 40 ЕД/л), АЛТ — до 75 ЕД/л (норма < 45 ЕД/л), ЛДГ — до 1101 ЕД/л (норма < 295 ЕД/л), уровни ГГТ и билирубина оставались в пределах референсных значений, показаний к повышению дозы преднизолона не было. Самочувствие ребёнка оставалось удовлетворительным. На 7-е сутки девочка выписана домой. К концу 2-й недели уровень АЛТ и АСТ нормализовался и повторных повышений этих показателей не отмечалось (рис. 1). Доза ГКС не превышала 1 мг/кг в сутки. Постепенное снижение и полная отмена ГКС проведены через 3 мес (табл. 2). При дальнейшем наблюдении состояние пациентки оставалось стабильным, потребность в НИВЛ снизилась до 10–12 ч/сут во время сна.

В течение 1-го года после ГЗТ ОА пациентка перенесла тяжёлый обструктивный бронхит и новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести с выраженной десатурацией. Ребёнок был переведён на постоянную НИВЛ с дотацией кислорода в течение 3 нед. Новых крупных моторных навыков у ребёнка через год после ГЗТ ОА не появилось: голову на удерживает, не переворачивается, сидеть не может. В качестве положительного сдвига следует отметить увеличение доли эмоционального контакта ребёнка с окружающими, появилась мимика, увеличился объём движе-

ний в руках. Питание полностью осуществляется через гастростому, жевания и глотания нет, отмечается задержка психоречевого развития, в речи только отдельные звуки. Прогрессирует сколиоз. Через 6 мес от начала патогенетической терапии перед введением ГЗТ ОА оценка двигательной активности по шкале CHOP INTEND составила 8/64 баллов, а через год после введения — 16/64 баллов (увеличение на 8 баллов). При оценке по шкале HINE-2 перед введением ГЗТ ОА — 1 балл, при оценке через год — без изменений. Динамика по моторным шкалам представлена на рис. 2.

Пациент № 3, мальчик. СМА I типа, 2 копии гена *SMN2*. С 1-го месяца жизни наблюдался у невролога с диагнозом «ишемическое поражение ЦНС, синдром угнетения, правосторонний гемипарез, врождённая деформация грудной клетки». В 3 мес заподозрена СМА, молекулярно-генетическим методом диагноз подтверждён в 3,5 мес. В 5 мес перенёс тяжёлую внебольничную полисегментарную пневмонию с госпитализацией в ОРИТ и проведением ИВЛ в течение месяца. В посевах аспирата из дыхательных путей с этого времени отмечается рост полирезистентной микрофлоры (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *B. cepacia*). С 5 мес переведён на питание через назогастральный зонд, с 6 мес использует НИВЛ во время сна до 12 ч/сут. В последующем на фоне течения ОРИ по месту жи-

тельства назначались пероральные антибиотики. С 6,5 мес ребёнок по программе раннего доступа стал получать патогенетическое лечение препаратом рисдиплам. В повторных посевах аспирата из дыхательных путей сохранялся постоянный рост *P. aeruginosa* (10^6 КОЕ) в сочетании с клинико-лабораторными и рентгенологическими признаками хронического бронхита. После проведения системной 2-недельной антисинегнойной терапии в течение месяца получал ингаляционно колистиметат натрия в сочетании с ингаляциями ипратропия бромидом и будесонида. Однако в последующих посевах аспирата из дыхательных путей сохранялся рост *P. aeruginosa* 10^5 КОЕ, чувствительной к колистиметату натрия, при этом признаков интоксикации, эпизодов гипертермии не было, визуально аспират из дыхательных путей оставался скудным и неокрашенным, со стороны лабораторных показателей отклонений не отмечалось.

С учётом стабильного соматического состояния и отсутствия маркеров системного воспаления консилиумом врачей было принято решение о возможности ввести препарат ГЗТ ОА по жизненным показаниям на фоне продолжения ингаляционной антисинегнойной терапии с информированного согласия родителей. Рисдиплам был отменён перед введением ОА за 14 сут. Инфузия ГЗТ ОА проведена в возрасте 16 мес. За сутки перед инфузией ОА в терапию добавлен преднизолон *per os* в дозе 1 мг/кг в сутки. Введение препарата ОА перенёс хорошо. На 3-и сутки зафиксирован однократный подъём температуры до 38°C , через неделю выписан домой в удовлетворительном состоянии. В динамике у ребёнка отмечались периодические рвоты, не связанные с повышением трансаминаз. Повышение трансаминаз: АЛТ — до 559 ЕД/л (норма < 45 ЕД/л), АСТ — до 289 ЕД/л (норма < 40 ЕД/л) отмечалось через 2 мес после введения ГЗТ ОА с постепенным снижением в динамике, от повышения дозы преднизолона было решено воздержаться. В последующем на протяжении 10 мес сохранялась волнообразная ферментемия с максимальным нарастанием уровня АЛТ до 180 ЕД/л через 7 мес после ГЗТ без клинических проявлений (табл. 2). Гормональная терапия постепенно отменена через 11 мес (рис. 1). В 2,5 года проведена гастростомия, при этом ребёнок мог глотать пюреобразную пищу, однако с учётом высокого риска аспираций и периодического субфебрилитета дотация питания и жидкостей проводилась только через гастростому. Спустя 12 мес после ГЗТ ОА пациент перенёс острую внебольничную полисегментарную пневмонию, в посеве аспирата из дыхательных путей вновь был выявлен рост *P. aeruginosa* (10^5 КОЕ), что потребовало очередного курса парентеральной комбинированной антисинегнойной терапии.

При последующем наблюдении в течение 2 лет после получения ОА требуется НИВЛ до 10–12 ч/сут, физическое развитие в пределах нормы. Ребёнок сохраняет возможность глотать жидкую и пюреобраз-

ную пищу, основной объём питания получает через гастростому. В неврологическом статусе сохраняется выраженная задержка психоречевого развития, крупные моторные навыки не сформированы, движения в верхних конечностях только до локтя и отсутствие движения в ногах, голову в вертикальном положении не удерживает (только кратковременно при поддержке за грудную клетку), на бок не поворачивается и не сидит. Перед введением ГЗТ ОА оценка двигательной активности по шкале CHOP INTEND составила 18/64 баллов, через год — 22/64 баллов (увеличение на 4 балла), а через 2 года — клинически незначимое снижение на 3 балла (19/64) (критерием недостаточности эффективности терапии считается регресс моторных навыков больше, чем на 4 балла по шкале CHOP INTEND [25]). Оценка по шкале HINE-2 перед введением ГЗТ ОА составила 2/26 балла, через год без динамики, а через 2 года — снижение на 1 балл (1/26). Динамика по моторным шкалам представлена на рис. 2.

Пациент № 4, мальчик. СМА I типа, 2 копии гена *SMN2*. В раннем неонатальном периоде отмечалась желтуха, в связи с церебральной ишемией и синдромом угнетения до 10 дня жизни находился на стационарном лечении. В раннем моторном развитии удержание головы в вертикальном положении в 2 мес, в 3 мес отмечено снижение активных движений (перестал держать голову, группироваться, опора на ноги отсутствовала), заподозрена СМА. В 3 мес диагноз подтверждён молекулярно-генетическим методом. В 6 мес перенёс острую внебольничную верхнедолевую пневмонию. Из-за нарастания ДН начато использование НИВЛ во время сна до 16 ч/сут. В связи с тяжёлой белково-энергетической недостаточностью был переведён на питание через назогастральный зонд. В 9 мес начато патогенетическое лечение препаратом нусинерсен. В 1 год 3 мес в посеве мокроты выделена *P. aeruginosa* в титре 10^6 КОЕ/мл вне клинико-лабораторных и рентгенологических признаков активности воспаления. Проводилась пролонгированная ингаляционная терапия колистиметатом натрия в сочетании с ингаляциями ипратропия бромидом на фоне проведения НИВЛ до 16 ч/сут. Консилиумом врачей по месту жительства лечение нусинерсеном было признано неэффективным, после 6-й инъекции терапия нусинерсеном была прекращена, и в двухлетнем возрасте ребёнок был переведён на лечение препаратом рисдиплам. В динамике сохранялась задержка психоречевого развития и отсутствовали новые моторные навыки. Движения в верхних конечностях были ограничены до минимальных в кистях рук и локтевых суставах, в ногах — ограничены минимальными движениями лодыжки. Определялись контрактуры в верхних и нижних конечностях.

С учётом хронической инфекции нижних дыхательных путей *P. aeruginosa* на фоне стабильного соматического состояния и отсутствия маркеров системного воспаления консилиумом врачей было приня-

то решение о возможности ввести препарат ГЗТ ОА по жизненным показаниям. За 1 нед до начала лечения в терапию был введен колестиметат натрия ингаляционно. В возрасте 2 года 3 мес ребёнку проведена ГЗТ ОА. Оценка по двигательным шкалам перед инфузией составила 12/64 баллов по шкале CHOP INTEND, 1/26 балл по шкале HINE-2. Использовалась НИВЛ во время сна до 14–16 ч/сут. Питание полностью получал через назогастральный зонд. За 1 нед до инфузии рисдиплам был отменён. Инфузию ОА перенёс удовлетворительно, на 3-и сутки однократно отмечалось повышение температуры тела до 38,6°C без дополнительных жалоб. Ребёнок получал терапию ГКС согласно инструкции к ОА — 1 мг/кг в сутки *per os*. На 1-й неделе после инфузии ОА впервые было отмечено повышение уровня трансаминаз: АСТ — до 143 ЕД/л, АЛТ — до 98 ЕД/л, что не потребовало повышения дозы гормонов. В течение 1-го месяца на фоне лечения отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе, в речи появились отдельные слоги «да», «нет», увеличился объём движений в руках, стал более вынослив при вертикализации, появилась мимика на лице. На 5-й неделе после получения ОА выявлено значимое повышение трансаминаз в крови: АЛТ — до 718 ЕД/л (норма < 40 ЕД/л), АСТ — до 1283 ЕД/л (норма < 40 ЕД/л), ГГТ — до 386 ЕД/л (норма < 87 ЕД/л), ЛДГ — до 673 ЕД/л (норма < 295 ЕД/л), общего билирубина — до 26,1 ммоль/л (норма < 21 ммоль/л), появилась желтушность кожных покровов, вялость, снижение аппетита, в связи с чем была рекомендована экстренная госпитализация в стационар и проведено увеличение дозы ГКС до 2 мг/кг в сутки.

При поступлении в отделение отмечались снижение аппетита, вялость, при осмотре желтушность кожных покровов и склер, пастозность лица и туловища, одышка и влажные хрипы над всей поверхностью лёгких на фоне ослабленного дыхания. По результатам клиничко-лабораторного и рентгенологического обследований диагностировано обострение хронического бронхита на фоне хронического носительства *P. aeruginosa* и инициирована комбинированная (системная и ингаляционная) антисинегнойная терапия с учётом ранее выявленной чувствительности. В биохимических анализах крови при поступлении отмечалось увеличение уровня печёночных ферментов: АЛТ — до 1322 ЕД/л (норма < 40 ЕД/л), АСТ — до 1983 ЕД/л (норма < 40 ЕД/л), ГГТ — до 585 ЕД/л (норма < 61 ЕД/л), ЛДГ — до 667 ЕД/л (норма < 295 ЕД/л), общего билирубина — до 101,0 ммоль/л (норма < 21 ммоль/л) с преобладанием прямой фракции (билирубин связанный — 59,7 ммоль/л (норма < 7 ммоль/л), билирубин свободный — 41,4 ммоль/л (норма < 20 ммоль/л); снижение уровня альбумина до 26 г/л (норма 38–45,9 г/л) без значимого изменения уровня холестерина — 6 ммоль/л (норма < 5,8 ммоль/л) и глюкозы — 4,8 ммоль/л (норма < 5,6). Значимых электролитных нарушений не от-

мечалось: калий — 3,2 ммоль/л (норма 3,7 ммоль/л) без признаков гипокалиемии на электрокардиограмме. В общем анализе крови лейкоциты $7,66 \times 10^9$ /л с незначительным сдвигом формулы влево: нейтрофилы — 72% (абсолютное количество $5,54 \times 10^9$ /л), количество эритроцитов — $5,17 \times 10^{12}$ /л (норма $3,9–5,5 \times 10^{12}$ /л), гемоглобин — 135 г/л (норма 110–140 г/л), тромбоциты 341×10^9 /л (норма $154–442 \times 10^9$ /л), С-реактивный белок — 3,2 мг/л (норма < 5), прокальцитонин — 1,37 нг/мл (норма < 0,05). При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены гепатомегалия, диффузные изменения печени, увеличение количества лимфоузлов в воротах печени, утолщение стенки желчного пузыря, жидкость в ложе желчного пузыря, увеличение и реактивные изменения поджелудочной железы, увеличение объёма почек, утолщение паренхимы почек. Ребёнок был проконсультирован гепатологом, установлен диагноз: лекарственно-индуцированное поражение печени смешанного типа. При этом имело место повышение уровня IgG, что свидетельствовало о гипериммунной реакции и угрозе развития overlap-синдрома (аутоиммунный гепатит + аутоиммунный склерозирующий холангит) и обуславливало необходимость проведения терапии глюкокортикостероидами. Уровень общего белка повышенным не был, и исследования на наличие печёночных аутоантител дали отрицательный результат, что, однако, не исключало серонегативный аутоиммунный гепатит.

Инициирована пульс-терапия метилпреднизолоном (МНН) в дозе 20 мг/кг в сутки 3 дня, далее 10 мг/кг в сутки 2 дня внутривенно с выраженной положительной динамикой со стороны ферментов печени с дальнейшим переводом на пероральный приём в дозе 2 мг/кг в сутки по преднизолону. Со 2-го дня инфузии метилпреднизолона отмечалась резкая задержка мочи, требующая регулярного использования диуретиков, увеличились отёки со стороны подкожно-жировой клетчатки и внутренних органов (подтверждено данными ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов грудной клетки), на этом фоне отмечались электролитные нарушения (снижение уровня калия максимально до 2,7 ммоль/л), белок в суточной моче был в норме. Учитывая выраженные периферические отёки, олигурию и данные лабораторного обследования, предположено острое почечное повреждение преренального характера, связанное с нарушением функции печени. Однако нельзя было полностью исключить септический и токсический генез острого почечного повреждения. Гематологом была исключена тромботическая микроангиопатия. Состояние продолжало ухудшаться, сохранялась желтушность кожных покровов, отёчность. Печёночная недостаточность сопровождалась выраженной коагулопатией. На 7-е сутки развилась анемия (количество эритроцитов $3,51 \times 10^{12}$ /л, уровень гемоглобина 90 г/л), на 8-е сутки отмечена

тромбоцитопения $122 \times 10^9/\text{л}$, появились петехиальные подкожные кровоизлияния. С целью коррекции системных нарушений пациент получал массивную антибактериальную внутривенную терапию, инфузии плазмы, эритроцитарную массу, антитромбин-3 для профилактики тромботических и тромбоэмболических осложнений, урсодезоксихолевую кислоту, витамины D, K, A и E, панкреатин. В течение недели проводилось парентеральное питание, после чего по мере улучшения состояния возобновлено зондовое энтеральное питание. На фоне терапии ГКС ферменты печени и уровень билирубина постепенно нормализовались, функция почек восстановилась, диурез вернулся в норму (рис. 1). Через 3 нед состояние ребёнка стабилизировалось, купировались отёки и желтушность, появился аппетит, нормализовались показатели коагулограммы. Пациент выписан через 5 нед для дальнейшего лечения по месту жительства.

Через 2 мес показатели трансаминаз не превышали уровня трёх верхних границ нормы, продолжен приём ГКС в течение года с постепенным снижением. В динамике через 6 мес по данным ультразвукового исследования сохранялись гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, увеличение желчного пузыря и почек с изменениями паренхимы. Лабораторные показатели (уровень трансаминаз, билирубина, протромбина, общий анализ мочи) — без отклонений. В 2 года 10 мес ребёнку проведена гастростомия, питание осуществлялось полностью через гастростому. В динамике в моторном развитии крупных моторных навыков ребёнком не приобретено. Оценка по двигательным шкалам через 1 год после ГЗТ составила по шкале CHOP INTEND 17/64 баллов (увеличение на 5 баллов за год), через 2 года — 19 баллов (увеличение на 2 балла за 2-й год), а по шкале HINE-2 — 1/26 балл через год и без динамики через 2 года. Динамика по моторным шкалам представлена на рис. 2.

Через 1,5 года после ГЗТ ребёнок перенес тяжёлую парагриппозную пневмонию с падением сатурации до 70% и потребностью в круглосуточной НИВЛ с дотацией кислорода в течение 3 нед, после которой в неврологическом статусе отмечается усиление мышечной гипотонии, снижение двигательной активности, сохраняется выраженная задержка психоречевого развития, дизартрия (в речи — отдельные слоги). Кормление ребёнка полностью проводится через гастростому. Вес и рост ребёнка в пределах нормы. Прогрессирует сколиоз. В контрольных посевах мокроты сохраняется персистирующий рост *P. aeruginosa* в титре $10 \times 10^{6-7}$ КОЕ/мл. Ребёнок получает повторными курсами ингаляционную терапию колестиметатом натрия. У него сохраняется потребность в НИВЛ до 16 ч/сут. По данным ультразвукового исследования печени, через 2 года изменений размеров и структуры печени не выловлено, синтетическая функция печени в норме, уровень ферментов печени — в пределах референсных значений.

Пациент № 5, мальчик. СМА I типа, 2 копии гена *SMN2*. Дебют заболевания с 1-го месяца жизни: слабость в ногах, не удерживал голову. Диагноз СМА установлен в 2 мес. В связи с развитием ДН с 3 мес ребёнок находился на ИВЛ через трахеостому, кормление осуществлялось через назогастральный зонд. С 3,5 мес он получал патогенетическую терапию препаратом рисдипламом, на фоне которой состояние ребёнка стабилизировалось, и в возрасте 1 года он был экстубирован и переведён на НИВЛ с постепенным снижением времени вентиляции до 10–12 ч/сут. Рентгенологически длительно сохранялись признаки субтотального ателектаза левого лёгкого. При микробиологическом мониторинге с 1-го года жизни в посевах мокроты отмечался рост *S. marcescens* (10^{5-6} КОЕ), *P. aeruginosa* (10^{5-7} КОЕ), *P. mirabilis* (10^{5-6} КОЕ), в посевах мочи — *K. pneumoniae* (10^{5-6} КОЕ). После комбинированной парентеральной антимикробной терапии в течение 1 мес получал ингаляции с колестиметатом натрия в сочетании с ингаляциями ипратропия бромидом и будесонида.

В 6,5 мес на фоне стабильного соматического состояния пациента и отсутствия маркеров системного воспаления консилиумом врачей было принято решение ввести препарат ГЗТ ОА по жизненным показаниям на фоне ингаляционного антибиотика. Перед ГЗТ оценка по шкале CHOP INTEND составила 31/64 балла, по шкале HINE-2 — 2/26 балла. Инфузию ГЗТ ОА перенёс удовлетворительно. Рисдиплам был отменён перед введением ГЗТ за 14 дней. На 2-е сутки после инфузии ОА отмечался субфебрилитет в течение 24 ч. На 8-й неделе после инфузии отмечалось резкое нарастание ферментов печени: АЛТ — до 1520,3 ЕД/л (норма < 45 ЕД/л), АСТ — до 1403,9 ЕД/л (норма < 40 ЕД/л) при нормальном уровне билирубина, без клинических проявлений поражения печени. ГГТ — 144,2 ЕД/л (норма < 61 ЕД/л). Учитывая высокий риск инфекционных осложнений со стороны бронхолёгочной системы, было решено воздержаться от проведения пульс-терапии ГКС, но доза преднизолона была повышена до 2 мг/кг в сутки *per os*. Через 2 нед произошло снижение уровня АЛТ до 205 ЕД/л и АСТ до 122 ЕД/л, что позволило начать снижение суточной дозы преднизолона. Самочувствие ребёнка не страдало. Гормональная терапия полностью отменена через 6 мес после получения ГЗТ (рис. 1). В 2,5 года проведена гастростомия. Ребёнок хорошо прибавляет в весе, в течение 1-го года после ГЗТ реабилитационные мероприятия не проводились. При этом отмечались задержка психоречевого развития, в моторном развитии — выраженная прибавка силы в руках, ребёнок стал кратковременно удерживать голову в вертикальном положении, самостоятельно активно переворачиваться на бок, увеличился объём движений в ногах. При оценке по моторным шкалам отмечалась положительная динамика: по шкале CHOP INTEND — 41/64 балла (+10 баллов), по шкале HINE-2 — 4/26 баллов (+2 балла).

за год), а через 2 года — 44/64 (+3) и 6/26 баллов (+2) соответственно. Динамика по моторным шкалам представлена на рис. 2. Пациент продолжает нуждаться в НИВЛ на время сна до 8–10 ч/сут, снизилась потребность в санации дыхательных путей с помощью откашливателя. За время наблюдения бронхитов и пневмоний не отмечалось, при проведении микробиологического мониторинга аспирата из дыхательных путей в течение 2 лет после ГЗТ отсутствует рост патогенной микрофлоры.

Обсуждение

В статье представлены 5 клинических случаев СМА I типа с ДН 2 степени и отягощённым респираторным анамнезом (рецидивирующие обструктивные бронхиты, множественные ателектазы и пневмонии тяжёлого течения с госпитализациями в ОРИТ, выделение в посевах мокроты *P. aeruginosa*) в сочетании с дисфагией. Особенностью описанных пациентов была смена ранее получаемой (у 3 — нусинерсен, у 2 — рисдиплам) патогенетической терапии на ГЗТ ОА, например, из-за технических сложностей введения нусинерсена в связи с прогрессированием сколиоза, необходимости использования наркоза для интратекального введения, отсутствия улучшения функции глотания или отсутствия динамики в моторных навыках при лечении обоими препаратами. Такая смена терапии дополнительно увеличивала риски системных воспалительных реакций и септических осложнений на фоне терапии системными стероидами в иммуносупрессивных дозах, необходимой при проведении ГЗТ ОА. Следует отметить, что на получаемой патогенетической терапии нусинерсеном и рисдипламом у детей не было зафиксировано НЯ.

Учитывая, что в настоящее время не разработаны клинические рекомендации и мало опыта по применению ГЗТ у пациентов с СМА, имеющих хроническую ДН в сочетании с персистирующей респираторной инфекцией, в том числе *P. aeruginosa*, избранные нами подходы к терапии хронической респираторной инфекции строились на опыте ведения больных с муковисцидозом и включали уход за респираторным трактом, проведение этиотропной антибактериальной терапии в сочетании с ингаляционной терапией. При этом качество ухода за респираторным трактом больного ребёнка (регулярная дыхательная гимнастика с использованием мешка Амбу, эвакуация секрета с помощью откашливателя, применение НИВЛ) и неукоснительное соблюдение гигиенических мероприятий (смена фильтров, шлангов, масок и т. д.) требовали особого внимания.

Исходя из полученных результатов бактериологического обследования, всем пациентам до инициации ГЗТ ОА проводилась этиотропная антибактериальная терапия с учётом выявленной чувствительности в сочетании с ингаляционной противовоспалительной и бронхолитической терапией (табл. 1). По мере достижения клинико-лабораторной ремиссии проводи-

лось введение ГЗТ ОА на фоне терапии системными стероидами в дозе 1 мг/кг в сутки (согласно инструкции к препарату) в сочетании с ингаляционной антисинегнойной антибактериальной терапией (4 пациента получали колистиметат натрия, 1 пациент — тобрамицин). Выбранная тактика позволила предотвратить у всех наших пациентов активацию хронической бронхолёгочной инфекции. Последующий лабораторный мониторинг в течение 2 лет подтвердил сохраняющийся рост *P. aeruginosa*, что потребовало продолжения использования ингаляционных антибиотиков (колистиметат натрия/тобрамицин), при этом эрадикацию удалось достигнуть только в 1 случае. Также было отмечено уменьшение выраженности хронической ДН на фоне патогенетической терапии, снижение частоты обострений и тяжести респираторных инфекций, минимизация количества часов потребности в использовании НИВЛ (кроме пациента № 4, который остаётся зависим от НИВЛ до 16 ч/сут), а также улучшение нутритивного статуса, частичное восстановление функции глотания (в 2 случаях) и нормальные показатели физического развития у всех детей.

Что касается НЯ, то, по данным литературы, увеличение НЯ и их тяжесть при проведении ГЗТ в большей степени зависят от возраста и веса пациента [20, 30]. В представленной нами когорте пациентов после проведения ГЗТ у всех отмечались НЯ разной степени выраженности. Основные НЯ указаны в табл. 2. В ситуации тяжёлого токсического поражения печени в 1 случае потребовались госпитализация в ОРИТ, проведение пульс-терапии ГКС (в дозе 20 мг/кг 2 дня и 10 мг/кг 3 дня), лечение развившейся коагулопатии, переливания эритромазсы и плазмы, массивная антибактериальная терапия для лечения сопутствующей пневмонии. В 2 других случаях повышения трансаминаз более чем в 5 раз без клинических проявлений потребовалось повышение дозы преднизолона до 2 мг/кг в сутки. На фоне ГЗТ ОА выявлялись такие НЯ, как пирексия у 5 (100%) детей, слабость — у 1 (20%), тошнота — у 1 (20%), рвота — у 2 (40%), снижение аппетита — у 1 (20%), боль в животе — у 1 (20%); повышение АЛТ и АСТ более чем в 5 раз — у 4 (80%), из них у 2 детей — повышение уровня ферментов более чем в 30 раз; повышение ГГТ, потребовавшее длительной терапии урсодезоксихолевой кислотой, у 2 детей; транзиторный моноцитоз у всех детей; тромбоцитопения у 3 детей; повышение билирубина — только у 1 ребёнка с тяжёлым токсическим поражением печени.

В результате при оценке состояния детей в динамике до и после ГЗТ не получено отчётливых преимуществ в прогрессии моторных навыков после смены патогенетической терапии. Четыре ребёнка на момент проведения ГЗТ не имели навыка самостоятельного сидения, 1 ребёнок мог удерживать положение сидя без поддержки в течение нескольких секунд. В динамике ни один ребёнок не приобрёл новых крупных моторных навыков и не изменил свой функциональный

статус. Положительная динамика со стороны двигательных функций отмечалась в основном в виде увеличения объёма движений в руках, способности удерживать предметы в кистях рук в 2 случаях из 5, у 1 ребёнка значительно увеличился объём движения в ногах. У всех детей через год после проведения ГЗТ была получена положительная динамика по моторным шкалам (рис. 2). Однако в течение наблюдения сохранялись симптомы дисфагии, трудности с жеванием, задержка психоречевого развития. Только у 1 ребёнка на фоне частично восстановленной функции глотания в динамике к возрасту 4 лет появились членораздельные звуки (ребёнок может произнести несколько коротких слов), у всех детей отмечается выраженная дизартрия.

Несмотря на достигнутый эффект от терапии, требуется более тщательное и длительное наблюдение за всеми пациентами после проведения ГЗТ ОА для оценки уровня физического развития, дыхательной и глотательной функции, приобретения новых моторных навыков, а также возможных отсроченных НЯ.

Заключение

Патогенетическая терапия для тяжёлых пациентов с СМА I типа с тяжёлой ДН может сохранить жизнь, улучшить дыхательную функцию, снизить риски респираторных событий, улучшить функцию глотания. Однако не всегда удаётся добиться значимых положительных результатов со стороны мышечной системы и приобретения новых крупных моторных навыков, особенно при быстро прогрессирующих тяжёлых формах СМА и поздно начатом лечении. Терапия должна осуществляться как можно раньше, до появления первых клинических симптомов заболевания. Принимая решение о применении того или иного вида патогенетического лечения СМА, в каждом конкретном случае следует учитывать соотношение риск/польза с учётом коморбидной патологии, в том числе со стороны респираторной системы, индивидуальной переносимости и безопасности терапии. В частности, перед применением ГЗТ ОА необходимо проводить тщательный анализ сопутствующей патологии ввиду высокого риска активации хронических очагов инфекции, чего можно избежать при других видах патогенетической терапии. Представленные клинические случаи демонстрируют, что применение ГЗТ ОА у тяжёлых пациентов с СМА I типа с высоким риском инфекционных осложнений принципиально возможно и относительно безопасно при соблюдении определённых правил при подготовке к ГЗТ и её проведении. При этом, как показывает наш опыт, смена терапии не приносит новых значимых изменений и зачастую подвергает дополнительным рискам пациента при инициации другой терапии, как в случае ГЗТ ОА с обязательной сопутствующей системной гормональной терапией. Рациональность смены патогенетических препаратов при тяжёлых формах СМА в развёрнутой стадии с одного вида терапии на другой остаётся сомнительной.

ЛИТЕРАТУРА

- Ross L.F., Kwon J.M. Spinal muscular atrophy: past, present, and future. *Neoreviews*. 2019; 20(8): e437–51. <https://doi.org/10.1542/neo.20-8-e437>
- 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>
- 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>
- Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J., Aartsma-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>
- Cances C., Vlodavets D., Comi G.P., Masson R., Mazurkiewicz-Bełdzińska M., Saito K., et al. Natural history of Type 1 spinal muscular atrophy: a retrospective, global, multicenter study. *Orphanet J. Rare Dis*. 2022; 17(1): 300. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02455-x>
- 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>
- 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>
- Reilly A., Chehade L., Kothary R. Curing SMA: Are we there yet? *Gene Ther.* 2023; 30(1-2): 8–17. <https://doi.org/10.1038/s41434-022-00349-y>
- Mikhalechuk 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>
- Fauroux B., Khirani S., Griffon L., Teng T., Lanzeray A., Amadeo A. Non-invasive ventilation in children with neuromuscular disease. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 482. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00482>
- Алексеева О.В., Шнайдер Н.А., Демко И.В., Петрова М.М. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна: критерии степени тяжести, патогенез, клинические проявления и методы диагностики. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2016; 140(1): 91–97. <https://elibrary.ru/wefkcv>
- Hull J., Aniapravan R., Chan E., Chatwin M., Forton J., Gallagher J., et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 2012; 67(Suppl. 1): i1–40. <https://doi.org/10.1136/thorax-jnl-2012-201964>
- Hoang S., Georget A., Asselineau J., Venier A.G., Leroyer C., Rogues A.M., et al. Risk factors for colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units in France. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0193300. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193300>
- Venier A.G., Leroyer C., Slekovec C., Talon D., Bertrand X., Parer S., et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in intensive care units: A prospective multicentre study. *J. Hosp. Infect.* 2014; 88(2): 103–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.06.018>
- Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А., Чеботарь В.И., Маянский Н.А. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015; 17(3): 170–86. <https://elibrary.ru/uhpuwp>
- Abban K., Ayerakwa E.A., Mosi L., Isawumi A. The burden of hospital acquired infections and antimicrobial resistance. *Heliyon*. 2023; 9(10): e20561. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20561>
- Farrar M.A., Park S.B., Vucic S., Carey K.A., Turner B.J., Gillingwater T.H., et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular

- atrophy. *Ann. Neurol.* 2017; 81(3): 355–68. <https://doi.org/10.1002/ana.24864>
18. Stettner G.M., Hasselmann O., Tschertner A., Galiart E., Jacquier D., Klein A. Treatment of spinal muscular atrophy with Onasemnogene Apeparovect in Switzerland: a prospective observational case series study. *BMC Neurol.* 2023; 23(1): 88. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03133-6>
19. 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 abeparovect therapy. *Drug Saf.* 2021; 44(10): 1109–1119. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01107-6>
20. Blair H.A. Onasemnogene abeparovect: a review in spinal muscular atrophy. *CNS Drugs.* 2022; 36(9): 995–1005. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00941-1>
21. 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>
22. Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A., Connolly A.M., Crawford T.O., Darras B.T., et al. Onasemnogene abeparovect 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)
23. Mercuri E., Muntoni F., Baranello G., Masson R., Boespflug-Tanguy O., Bruno C., et al. Onasemnogene abeparovect 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)
24. Chand D., Novartis R.S., Diab K., Kenny D., Tukov F.F. Review of cardiac safety in onasemnogene abeparovect gene therapy: translation from preclinical to clinical findings. *Res. Sq. Preprint.* <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1979632/v1>
25. Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В., Воронин С.В., Глотов А.С., Гузева В.И. и др. Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии (версия № 2). *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна.* 2023; 4(2): 64–73. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-2-64-73> <https://elibrary.ru/cgpyzn>
26. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз); 2021.
27. Glanzman A.M., Mazzone E., Main M., Pelliccioni M., Wood J., Swoboda K.J., et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul. Disord.* 2010; 20(3): 155–61. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.11.014>
28. Bishop K.M., Montes J., Finkel R.S. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam – Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve.* 2018; 57(1): 142–6. <https://doi.org/10.1002/mus.25705>
29. Pierzchlewicz K., Kepa 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: 2329048X2110087. <https://doi.org/10.1177/2329048X211008725>
30. 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 abeparovect – a single centre experience. *J. Neuromuscul. Dis.* 2021; 8(2): 209–16. <https://doi.org/10.3233/JND-200593>
4. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J., Aartsma-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>
5. Cances C., Vlodavets D., Comi G.P., Masson R., Mazurkiewicz-Bełdzińska M., Saito K., et al. Natural history of Type 1 spinal muscular atrophy: a retrospective, global, multicenter study. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022; 17(1): 300. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02455-x>
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. 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>
8. Reilly A., Chehade L., Kothary R. Curing SMA: Are we there yet? *Gene Ther.* 2023; 30(1–2): 8–17. <https://doi.org/10.1038/s41434-022-00349-y>
9. Mikhailchuk 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>
10. Fauroux B., Khirani S., Griffon L., Teng T., Lanzeray A., Amadio A. Non-invasive ventilation in children with neuromuscular disease. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 482. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00482>
11. Alekseeva O.V., Shnayder N.A., Demko I.V., Petrova M.M. Obstructive apnea/hypopnea syndrome of sleep: criteria of severity, pathogenesis, clinical manifestations and methods of diagnosis. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk).* 2016; 140(1): 91–97. <https://elibrary.ru/wefkcv> (in Russian)
12. Hull J., Aniapravan R., Chan E., Chatwin M., Forton J., Gallagher J., et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax.* 2012; 67(Suppl. 1): i1–40. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201964>
13. Hoang S., Georget A., Asselineau J., Venier A.G., Leroyer C., Rogues A.M., et al. Risk factors for colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units in France. *PLoS One.* 2018; 13(3): e0193300. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193300>
14. Venier A.G., Leroyer C., Slekovec C., Talon D., Bertrand X., Parer S., et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in intensive care units: A prospective multicentre study. *J. Hosp. Infect.* 2014; 88(2): 103–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.06.018>
15. Lazareva A.V., Tchibotar I.V., Kryzhanovskaya O.A., Tchibotar V.I., Mayanskiy N.A. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenicity, pathogenesis and diseases. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2015; 17(3): 170–86. <https://elibrary.ru/uhpupw> (in Russian)
16. Abbas K., Ayerakwa E.A., Mosi L., Isawumi A. The burden of hospital acquired infections and antimicrobial resistance. *Heliyon.* 2023; 9(10): e20561. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20561>
17. Farrar M.A., Park S.B., Vucic S., Carey K.A., Turner B.J., Gillingwater T.H., et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann. Neurol.* 2017; 81(3): 355–68. <https://doi.org/10.1002/ana.24864>
18. Stettner G.M., Hasselmann O., Tschertner A., Galiart E., Jacquier D., Klein A. Treatment of spinal muscular atrophy with Onasemnogene Apeparovect in Switzerland: a prospective observational case series study. *BMC Neurol.* 2023; 23(1): 88. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03133-6>
19. 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 abeparovect therapy. *Drug Saf.* 2021; 44(10): 1109–1119. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01107-6>
20. Blair H.A. Onasemnogene abeparovect: a review in spinal muscular atrophy. *CNS Drugs.* 2022; 36(9): 995–1005. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00941-1>

REFERENCES

1. Ross L.F., Kwon J.M. Spinal muscular atrophy: past, present, and future. *Neoreviews.* 2019; 20(8): e437–51. <https://doi.org/10.1542/neo.20-8-e437>
2. 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>
3. 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>

21. 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>
22. 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)
23. Mercuri E., Muntoni F., Baranello G., Masson R., Boespflug-Tanguy O., Bruno C., et al. 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)
24. Chand D., Novartis R.S., Diab K., Kenny D., Tukov F.F. Review of cardiac safety in onasemnogene abeparvovec gene therapy: translation from preclinical to clinical findings. *Res. Sq. Preprint.* <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1979632/v1>
25. Artem'eva S.B., Belousova E.D., Vlodavets D.V., Voronin S.V., Glo-tov A.S., Guzeva V.I., et al. Consensus on gene replacement therapy for the treatment for spinal muscular atrophy (release № 2). *Nevrologicheskiy zhurnal im. L.O. Badalyana.* 2023; 4(2): 64–73. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-2-64-73> <https://elibrary.ru/cgpyzn> (in Russian)
26. Clinical recommendations. Cystic fibrosis (cystic fibrosis); 2021. (in Russian)
27. Glanzman A.M., Mazzone E., Main M., Pelliccioni M., Wood J., Swoboda K.J., et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul. Disord.* 2010; 20(3): 155–61. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.11.014>
28. Bishop K.M., Montes J., Finkel R.S. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammsmith infant neurological Exam – Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve.* 2018; 57(1): 142–6. <https://doi.org/10.1002/mus.25705>
29. Pierzchlewicz K., Кера 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: 2329048X2110087. <https://doi.org/10.1177/2329048x211008725>
30. 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>

Сведения об авторах

Папина Юлия Олеговна, врач-невролог отделения детской психоневрологии № 2 ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 125412, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855> E-mail: papina.u@pedklin.ru

Артемяева Светлана Брониславовна, канд. мед. наук, зав. неврологическим отделением ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462> E-mail: artemievasb@gmail.com

Белоусова Елена Дмитриевна, профессор, доктор мед. наук, зав. отделом психоневрологии и эпилептологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974> E-mail: edbelous56@gmail.com

Волынец Галина Васильевна, доктор мед. наук, профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии ФДПО, гл. науч. сотрудник, зав. отделом гастроэнтерологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5413-9599> E-mail: volynec_g@mail.ru

Дьякова Светлана Эвальдовна, канд. мед. наук, врач-пульмонолог, врач функциональной диагностики, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы ИВ и ДПО ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3445-4903> E-mail: dyakova@pedklin.ru

Растегина Светлана Евгеньевна, мл. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней лёгких ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3646-7062> E-mail: svtrjbv@yandex.ru

Мельник Евгения Александровна, ведущ. науч. сотр. научно-консультативного отдела ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», 115522, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X> E-mail: evmel88@gmail.com

Комарова Оксана Николаевна канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог, диетолог клинко-диагностического отделения ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3741-8545> E-mail: komarovadoc@yandex.ru

Подгорный Андрей Николаевич, канд. мед. наук, доцент, зав. отделением детской хирургии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-5968-5978> E-mail: anpod1971@yandex.ru

Влодавец Дмитрий Владимирович, канд. мед. наук, доцент, руководитель Российского детского нервно-мышечного центра, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752> E-mail: mityaus@gmail.com

Information about the authors

Yuliya O. Papina, Neurologist of the Department of psychoneurology No. 2, Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855> E-mail: papina.u@pedklin.ru

Svetlana B. Artemyeva, PhD, Head of the Neurological department, Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, 125412, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462> E-mail: artemievasb@gmail.com

Elena D. Belousova, Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of psychoneurology and epileptology, Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974> E-mail: edbelous56@gmail.com

Galina V. Volynets, Doctor of Medical Sciences, professor of the Department of innovative pediatrics and pediatric surgery, chief researcher, Head of the Department of gastroenterology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5413-9599> E-mail: volynec_g@mail.ru

Svetlana E. Dyakova, PhD, pulmonologist, doctor of functional diagnostics, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation, Associate Professor of the Department of genetics of respiratory diseases, Institute of Higher and Continuing Professional Education, <https://orcid.org/0000-0002-3445-4903> E-mail: dyakova@pedklin.ru

Svetlana E. Rastegina, junior researcher of the Department of chronic inflammatory and allergic lung diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3646-7062> E-mail: svtrjbv@yandex.ru

Evgeniya A. Melnik, leading researcher of the Research and counseling department of the Research Center for Medical genetics, Moscow, 115522, Russian Federation, junior researcher of the Department of psychoneurology and epileptology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X> E-mail: evmel88@gmail.com

Oksana N. Komarova, PhD, gastroenterologist, nutritionist of Clinical diagnostic department, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3741-8545> E-mail: komarovadoc@yandex.ru

Andrey N. Podgorny, PhD, Associate Professor, Head of the Department of pediatric surgery, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0001-5968-5978> E-mail: anpod1971@yandex.ru

Dmitry V. Vlodavets, PhD, Associated Professor, Head of the Russian Children's Neuromuscular Center, leading researcher of the Department of psychoneurology and epileptology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752> E-mail: mityaus@gmail.com