

7. Dara G. Jamieson. Post-craniotomy Headaches After Surgery // [Электронный ресурс] // Relias Media. – 2008
8. De Gray L.C., Matta B.F. Acute and chronic pain after craniotomy: review / L.C. De Gray, B.F. Matta // Anaesthesia. - 2010. - Vol. 23.- P. 551-557
9. De Oliveira Ribeiro Mdo C. Immediate post-craniotomy headache / de Oliveira Ribeiro Mdo C, Pereira CU, Sallum AM, Martins-Filho PR, Desantana JM, da Silva Nunes M, Hora EC. // Cephalalgia.-2013 Aug.- Vol. 33.-№ 11. - P. 897-905
10. Gee J.R. Postcraniotomy headache / J.R Gee., Y. Ishaq, N. Vijayan // Headache. –2003. - Vol. 43. - P.276-278
11. Molna' r L. Postcraniotomy headache / L. Molna' r, E. Simon, R. Nemes, B. Fu'lesdi, C. Molna' // Japanese Society of Anesthesiologists. - 2013 June. -Vol. 28 - P. 102–111
12. Thibault M. Craniotomy site influences postoperative pain following neurosurgical procedures: a retrospective study / M. Thibault, F. Girard, R. Moumdijan // Can. J. Anaesth. -2007.-Vol. 54. - P. 544-548

УДК 616.8-009.11-031.56

Морозова Д.А., Невмержицкая К.С.

**ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ОНАСЕМНОГЕНА АБЕПАРВОВЕКА У
ПАЦИЕНТОВ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ**

Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Morozova D.A., Nevmerzhitskaya K.S.

**ASSESSMENT PORTABILITY OF ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC-XIOI
IN PARIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY**

Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: diniayra@mail.ru

Аннотация. В статье рассмотрена безопасность препарата Онасемногена абепарвовек для лечения спинальной мышечной атрофии.

Annotation. The article discusses the safety of Onasemnogen abeparvovec for the treatment of spinal muscular atrophy.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, СМА, Онасемноген абепарвовек, Золгенсма.

Key words: spinal muscular atrophy, SMA, Onasemnogen abeparvovec, Zolgensma.

Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) - тяжелое инвалидизирующее заболевание, приводящее к смерти в случае дебюта на первом году жизни. [1,2,3] Онасемноген абепарвовек ("Золгенсма") - первый в мире препарат для генной терапии, зарегистрированный в США и странах Евросоюза для этиопатогеннетической терапии спинальной мышечной атрофии. [5,6]

Цель исследования – оценка переносимости препарата Онасемногена абепарвовек в ближайшем периоде после введения у детей со спинальной мышечной атрофией.

Материалы и методы исследования

Описательное исследование пяти пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q, получивших инфузию препарата Онасемноген абепарвовек в декабре 2020 года на базе ГАУЗ СО «ОДКБ». Среди пациентов были 4 девочки и 1 мальчик. Четверо имели 2 тип СМА, у одного был первый тип СМА. Дебют заболевания возник в возрасте от 6 до 10 месяцев (медиана 7 месяцев), верификация диагноза состоялась в возрасте от 7 до 18 месяцев (медиана 10 месяцев). Возраст на момент терапии составил от 8 до 23 месяцев (медиана 15 месяцев).

Двигательные навыки у всех участников до терапии были оценены по шкале оценки двигательной функции Chop-Intend (Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders) [4], показатель которой составил от 10 до 43 баллов (медиана 34 балла).

Перед введением Онасемногена абепарвовека всем детям проведены клинические анализы мочи и крови, биохимический анализ крови с оценкой активности печёночных ферментов, электрокардиограмма. За 24 часа до введения препарата все пациенты получили преднизолон в дозировке 1 мг/кг per os. Дозировка Онасемногена абепарвовека была рассчитана на массу тела пациента. После инфузии продолжена терапия преднизолоном в прежней дозировке до нормализации клинических и лабораторных показателей. Лабораторный контроль осуществлялся не реже 1 раза в неделю и включал подсчет количества тромбоцитов, нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, АЛТ, АСТ и тропонина I. Статистическая обработка выполнялась в программе Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех детей со СМА, получивших Онасемноген абепарвовек, отмечались нежелательные явления. На 3 сутки после инфузии у 4 детей отмечалось повышение температуры тела до 38 градусов, у 3 детей отмечалась рвота, у 2 детей отмечалось снижение аппетита. 2 пациента имели сочетание всех вышеуказанных симптомов. Симптомы купировались самостоятельно или медикаментозно в течение 2 дней.

На первом лабораторном контроле через 7 дней у всех участников отмечались изменения в клиническом и биохимическом анализе крови: у 3 детей отмечалась тромбоцитопения от $29 \cdot 10^9/\text{л}$ до $113 \cdot 10^9/\text{л}$ (медиана $97 \cdot 10^9/\text{л}$), у 4 -

нейтропения от $1,06 \cdot 10^9/\text{л}$ до $1,36 \cdot 10^9/\text{л}$ (медиана $1,22 \cdot 10^9/\text{л}$), у 1 пациента - моноцитоз (17,4%). У всех детей выросла активность печеночных ферментов: у 2 пациентов отмечалось повышение только АСТ (83 Ед/л, 102 Ед/л), у 3 пациентов – и АЛТ и АСТ (медиана АЛТ 70 Ед/л, медиана АСТ 153 Ед/л). Тропонин I у всех детей был в пределах нормы.

На последующих контролях отмечалось быстрое восстановление уровня тромбоцитов. С 4 недели после введения препарата у всех детей отмечались нормальные показатели тромбоцитов (медиана $221 \cdot 10^9/\text{л}$). (см. рис.1.)

За период наблюдения у пациентов отмечались нейтропения легкой и средней степени тяжести и моноцитоз. У 3 детей была достигнута нормализация уровня нейтрофилов к 2 ($2,8 \cdot 10^9/\text{л}$), 6 ($2,3 \cdot 10^9/\text{л}$) и 9 ($1,53 \cdot 10^9/\text{л}$) неделям контроля соответственно, у 2 пациентов нормализация показателей нейтрофилов не была достигнута, у одного из этих пациентов была достигнута нормализация нейтрофилов к 3 неделе ($2,3 \cdot 10^9/\text{л}$), но на 7 неделе вновь появилась нейтропения. Нормализация показателей моноцитов была достигнута у 4 пациентов в среднем к 5 неделе, только у 1 ребенка нормализация моноцитов не была достигнута. Несмотря на такие показатели инфекционных осложнений за период наблюдения у них не отмечалось.

Наиболее значимым и длительным лабораторным отклонением был уровень активности трансаминаз, отражающий течение лекарственного гепатита. Наиболее высокие показатели отмечались у 2 детей на 4 неделе после инфузии. У одного ребенка уровни АЛТ и АСТ были 474 Ед/л и 542 Ед/л соответственно, у второго ребенка – 747,1 Ед/л и 1087,3 Ед/л соответственно, потребовавшие элевации дозы преднизолона (см. рис.2.). У 3 детей после первоначального снижения активности ферментов были сделаны попытки отмены преднизолона по четверти дозы в неделю, но на 2-3-ей неделе отмены происходил значительный рост показателей АЛТ, АСТ, что заставляло возвращаться на исходную дозировку преднизолона в 1 мг/кг/сут. К концу наблюдения двум детям Преднизолон был отменён через 2 месяца 19 дней и 2 месяца 22 дня гормональной терапии соответственно.

У 2 детей отмечался значительный подъем уровня тропонина I до 19 и 26 нг/л соответственно (норма <10 нг/л). При проведении ЭКГ и ЭХО-КГ ишемических изменений сердца не выявлено, повышения дозировки Преднизолона не потребовалось.

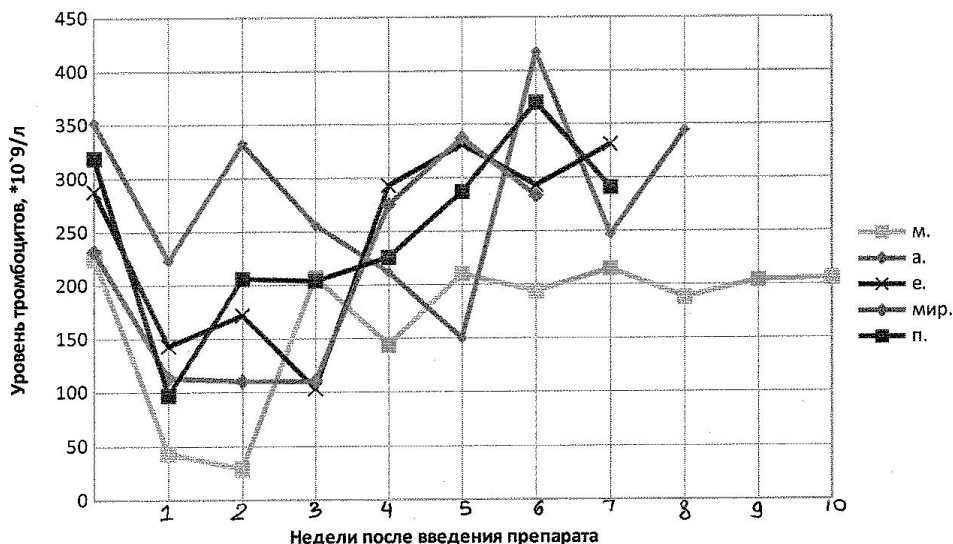


Рис.1. Динамика количества тромбоцитов после введение препарата

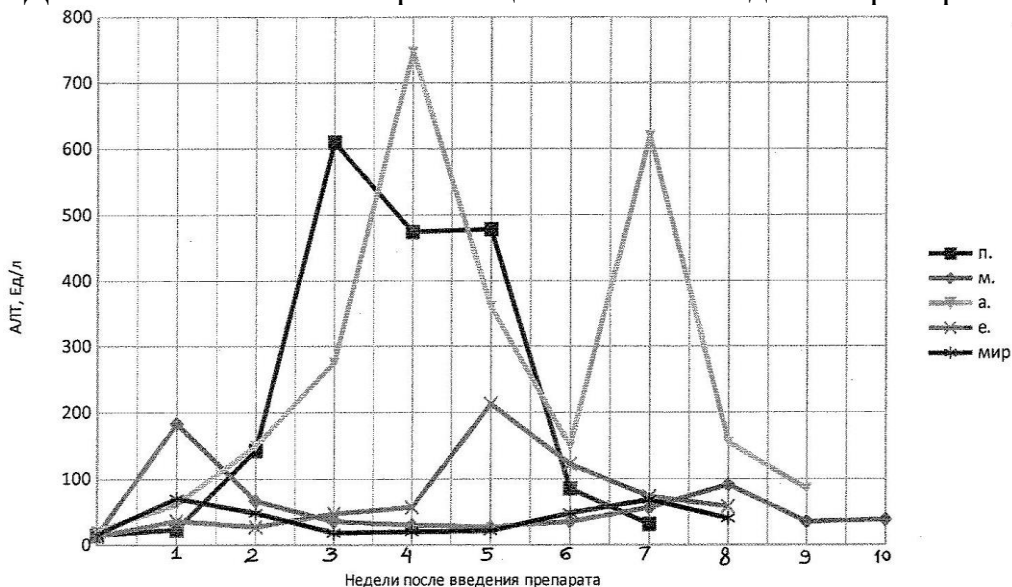


Рис. 2. Динамика уровня АЛТ после введения препарата

Выводы:

1. Нежелательные клинические явления в виде рвоты и фебрильной лихорадки были отмечены у всех детей, имели среднюю степень тяжести проявлений и продолжались не более 2 суток.
2. У всех детей отмечались нейтропения, моноцитоз, гиперферментемия, которые не сопровождалась клинической симптоматикой.
3. Наиболее длительно персистируют изменения активности АЛТ, АСТ, иногда требующие элевации гормональной терапии.
4. Иммуносупрессивная терапия требует медленной отмены.

Список литературы:

1. Влодавец Д.В. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей / Д.В. Влодавец, Д.А. Харламов, С.Б. Артемьева, Е.Д. Белоусова – 2013. – 32 с.

2. Гузева В.И. Федеральное руководство по детской неврологии / под редакцией профессора В.И. Гузевой– М: ООО «МК», 2016. - 656 с.

3. Марков Н.В. Роль диагностических шкал в оценке функциональных возможностей у пациентов со спинальной мышечной атрофией / Д.В. Влодавец // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации. - 2018. - С.248-249

4. Селивёрстов Ю.А. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения / Ю.А. Селивёрстов, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин // Нервные болезни. – 2015. - №3 – С. 9-17

5. Al-Zaidy S. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy / S. Al-Zaidy, A.S. Pickard, K. Kotha, L.N. Alfano, L. Lowes, G. Paul, K. Church, K. Lehman, D.M. Sproule, O. Dabbous, B. Maru, K. Berry, W.D. Arnold, J.T. Kissel, J.R. Mendell, R. Shell // *Pediatr Pulmonology.* – 2019. - №2. – P. 179-185

6. Day J.W. Onasemnogene APOB 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 / J.W. Day, R.S. Finkel, C.A. Chiriboga, A.M. Connolly, T.O. Crawford, B.T. Darras, S.T. Iannaccone, N.L. Kuntz, L.D.M. Peña, P.B. Shieh, E.C. Smith, J.M. Kwon, C.M. Zaidman, M. Schultz, D.E. Feltner, S. Tauscher-Wisniewski, H. Ouyang, D.H. Chand, D.M. Sproule, T.A. Macek // *The Lancet Neurology.* – 2021. - №4. - P. 284-293

УДК 616.8-056.7

Овчинникова М.А., Овсова О.В., Никитина Н.В.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ СЕМЕЙНОЙ ФОРМЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ МОТОРНО-СЕНСОРНОЙ НЕЙРОПАТИИ I ТИПА

Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики

Уральский государственный медицинский университет

Екатеринбург, Российская Федерация

Ovchinnikova M.A., Ovsova O.V., Nikitina N.V.

DESCRIPTION OF CLINICAL OBSERVATION OF A FAMILIAL FORM OF HEREDITARY MOTOR SENSORY NEUROPATHY TYPE I

Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics

Ural state medical university

Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: m-aovchinnikova@yandex.ru

Аннотация. В статье рассмотрен клинический случай семейной формы наследственной нейропатии I типа, обусловленный ранее не описанной в литературе нуклеотидной заменой в гене PMP22 с.418Т>С (p.Trp140Arg).