

# Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения

Ю.А. Селивёрстов, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

## Общие сведения

Нервно-мышечные заболевания – одна из наиболее обширных групп наследственных заболеваний нервной системы, которая характеризуется значительной генетической гетерогенностью [1, 3, 16]. В рамках нервно-мышечных заболеваний одно из ведущих место принадлежит спинальным мышечным атрофиям.

Термин “спинальная мышечная атрофия” (СМА), или “спинальная амиотрофия”, является широким понятием, объединяющим группу заболеваний, сопровождающихся дегенерацией двигательных нейронов в спинном мозге и (или) стволе головного мозга и характеризующихся преимущественно аутомно-рецессивным типом наследования [12, 14].

Первое описание нарушений, характерных для СМА, встречается в XIX веке, когда независимо друг от друга австрийский невролог Г. Вердник (G. Werdnig) и немецкий невролог Й. Гоффман (J. Hoffmann) представили описание клинических случаев мышечной атрофии и прогрессирующего периферического пареза соответствующих мышц у детей [12, 14]. По данным аутопсии были выявлены такие характерные патоморфологические изменения, как выраженная атрофия передних корешков спинномозговых нервов в сочетании со значительной гибелью двигательных нейронов в передних рогах спинного мозга.

На сегодняшний день, как правило, под термином СМА понимается наиболее распространенная форма заболевания, развивающаяся вследствие мутаций и (или) делеций в гене *SMN1* (*survival motor neuron 1* – ген фактора выживания мотонейрона-1), расположенном на длинном плече 5-й хромосомы (5q11.2–q13.3) [6]. Эта форма стала обозначаться как СМА 5q, или проксимальная СМА; на ее долю приходится примерно 95% всех зарегистрированных случаев заболевания [5]. Впоследствии, в том числе благодаря использованию технологии секвенирования следую-

щего поколения, постепенно выявлялись и другие мутации, приводящие к развитию более редких форм СМА. Формы, отличающиеся от СМА 5q, характеризуются многообразием как типов наследования, так и клинических проявлений [11]. К ним, в частности, относят и так называемые “дистальные СМА”, однако этот термин некорректен, поскольку в числе прочего он включает в себя большую группу дистальных наследственных моторных полиневропатий.

Исторически СМА считалась заболеванием, приводящим к смерти в раннем детстве, однако в последние 10 лет был разработан ряд новых терапевтических подходов.

## Эпидемиология

Заболеваемость СМА 1-го типа оценивается на уровне 1 на 6000–11000, или приблизительно 7,8–10 на 100000 живых новорожденных. Примерная панэтническая частота заболевания составляет 1 на 11000 населения. Частота носительства мутации в гене *SMN1* оценивается от 1 : 38 до 1 : 70 [12]. Несмотря на такие высокие показатели носительства мутации, заболеваемость гораздо ниже, чем должна была бы быть. Причиной этому может являться то, что генотип некоторых плодов характеризуется соотношением копий генов *SMN1/SMN2* как 0 : 0 (т.е. белок SMN вообще не синтезируется), что, как известно, у других видов животных приводит к смерти плода [24].

## Патогенез СМА

### Ген *SMN*

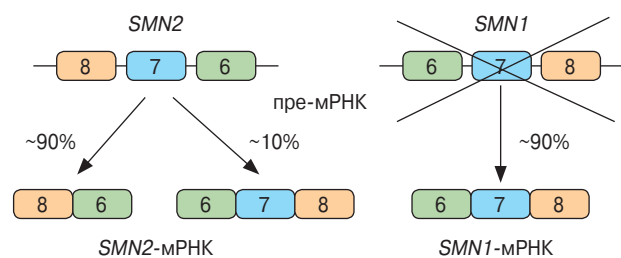
Люди и карликовые шимпанзе (бонобо) являются единственными обладателями двух копий паралогичных (т.е. гомологичных генов, образовавшихся вследствие появления копий одного гена-предшественника) инвертированных генов *SMN* в составе 5-й хромосомы. Гены *SMN1* (теломерная копия) и *SMN2* (центромерная копия) отличаются по кодирующей последовательности только одним нуклеотидом [20]. Эта нуклеотидная замена 6С>Т в 7-м экзоне гена *SMN2* приводит к изменению сплайсинга РНК и отсутствию 7-го экзона примерно в 90% транскриптов гена *SMN2* (рис. 1) [20]. По этой причине ген *SMN2* является источником синтеза измененной, нестабильной и быстро разрушающейся изоформы белка SMNΔ7, неспособного компенсировать последствия делеций в *SMN1* [8]. Количество копий *SMN2* обратно пропорционально тяжести заболевания. Несмотря на то что отсутствие продуктов синтеза

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

**Юрий Александрович Селивёрстов** – мл. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы.

**Сергей Анатольевич Ключников** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. V неврологического отделения.

**Сергей Николаевич Иллариошкин** – профессор, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга.



**Рис. 1.** Гены *SMN1* и *SMN2*.

генов *SMN* является абсолютно фатальным, описаны случаи асимптомного носительства гомозиготных мутаций в *SMN1* при наличии нескольких копий *SMN2* [14].

Учитывая эти особенности, была выведена линия мышей *SmnΔ7* путем добавления двух копий *SMN2* и трансгена, экспрессирующего *SMNΔ7* (без 7-го экзона), в нокаутные эмбриональные мышечные клетки (*Smn<sup>-/-</sup>; Smn2/Smn2; SmnΔ7/ SmnΔ7*) [21]. Мыши *SmnΔ7* характеризуются очень ранним дебютом нервно-мышечных проявлений заболевания и средней продолжительностью жизни примерно 2 нед [14]. Это наиболее часто используемая мышиная модель СМА в изучении потенциальных терапевтических подходов. С появлением технологии получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток стало возможным создание моделей СМА на человеческих клетках *in vitro*, что позволило изучать патогенез СМА и проводить скрининг препаратов для лечения этого заболевания. Учитывая данные по генетике СМА у грызунов и человека, усиление экспрессии гена *SMN2* можно рассматривать как потенциальный терапевтический подход.

## Белок SMN

Полноценный белок SMN состоит из 294 аминокислот и характеризуется повсеместной экспрессией, а также многообразием функций [25]. Особенно высокое содержание этого белка обнаруживается в головном и спинном мозге, почках и печени, однако он также содержится в сердце, мышцах и прочих тканях [27]. Белок SMN присутствует как в ядре, так и в цитоплазме в составе SMN-комплексов, которые представляют собой самособирающиеся многомерные белковые структуры, необходимые для сплайсинга пре-мРНК [13]. Белок SMN выступает в роли субъединицы SMN-комплекса при биосинтезе малых ядерных рибонуклеопротеиновых частиц (мяРНП; *small nuclear ribonucleic particles*). SMN-комплекс позволяет ядерным Sm-белкам и обогащенным уридином малым ядерным РНК формировать мяРНП, участвующие в сплайсинге пре-мРНК [18]. Недостаточное содержание белка SMN приводит к снижению синтеза мяРНП.

На моделях СМА у грызунов было показано, что способность белка SMN участвовать в сборке мяРНП сильно коррелирует с фенотипической тяжестью заболевания [14]. Деятельность всех клеток зависит от SMN, но уменьшение образования мяРНП особенно критично для нескольких типов клеток, включая двигательные нейроны. Участие SMN в сплайсинге РНК позволило предположить, что специ-

фические транскрипты мРНК, играющие важную роль в функционировании двигательных нейронов, могут подвергаться селективной модификации вследствие дефектов сплайсинга [7]. В ряде исследований было установлено, что уменьшение содержания белка SMN влияет преимущественно на мяРНП U11 и U12, которые относятся к малым сплайсосомам – рибонуклеопротеиновым комплексам, избирательно осуществляющим процессинг пре-мРНК небольшого набора генов [14].

Более того, заметное уменьшение образования мяРНП сопровождается относительно небольшим снижением равновесного содержания мяРНП, и выраженность этого снижения зависит от типа ткани [14]. Вследствие этого нарушенная функция белка SMN по-разному может влиять на различные типы клеток. И действительно, на мышечных моделях СМА показано, что активность белка SMN модулируется по-разному в различных тканях в ходе онтогенеза. Наивысший уровень экспрессии отмечается в эмбриональном и раннем постнатальном периодах развития центральной нервной системы [15]. Изменения в содержании белка SMN, по всей видимости, обусловлены различной потребностью в образовании мяРНП на разных стадиях развития центральной нервной системы. Это явление требует дальнейшего более подробного изучения.

## Клинические проявления

Спинальная амиотрофия является нервно-мышечным заболеванием. У детей с этой патологией наблюдаются различной степени выраженности атрофия мышечной ткани с преимущественным вовлечением проксимальных групп мышц и поражение нижних конечностей в начале заболевания. Клиническая картина СМА в целом включает в себя разнообразные проявления, но всегда сопровождается избирательной дегенерацией двигательных нейронов спинного мозга в сочетании со сложным комплексом сопутствующих проявлений, что указывает на важную системную роль белка SMN.

К клиническим проявлениям СМА относятся:

- бульбарные нарушения: ослабленный крик у детей, фасцикуляции языка;
- нарушения дыхания;
- нарушения вегетативной регуляции сердца и врожденные пороки сердца;
- гастроэзофагеальный рефлюкс;
- запор, потеря массы тела;
- контрактуры суставов;
- снижение или отсутствие глубоких рефлексов;
- атрофия мышц, их слабость и гипотония;
- у ряда пациентов может наблюдаться грубый постуральный тремор – мини-полимиоклонус [2].

Традиционно СМА разделяется на 5 подгрупп по убыванию тяжести заболевания с учетом возраста дебюта болезни и типичного возраста смерти [22]. В табл. 1 представлена общая характеристика СМА, обусловленных мутацией в гене *SMN1*.

Необходимо отметить, что клинический фенотип каждого конкретного пациента может изменяться в зависимости от количества копий паралогичного гена *SMN2* [9].

**Спинальная мышечная атрофия 0-го типа**

Спинальная мышечная атрофия 0-го типа является наиболее тяжелой формой. Заболевание манифестирует еще *in utero* и сопровождается сниженной двигательной активностью плода. В раннем постнатальном периоде у новорожденных отмечаются нарушения глотания и дыхания, двусторонний парез мышц лица и контрактуры в суставах; продолжительность их жизни, как правило, не превышает нескольких недель после рождения [19].

**Спинальная мышечная атрофия 1-го типа**

Спинальная мышечная атрофия 1-го типа, также известная как болезнь Верднига–Гоффмана, или младенческая СМА, – наиболее частый подтип; на ее долю приходится примерно 50% всех случаев этого заболевания. Наиболее частым генотипом при этом является гомозиготная делеция в гене *SMN1* при наличии двух функциональных копий гена *SMN2*. Заболевание манифестирует в первые месяцы после рождения (как правило, в течение 4–5 мес), и младенцы не достигают в своем развитии основных двигательных навыков, таких как, например, способность сидеть без поддержки. При отсутствии реабилитационных мероприятий смерть обычно наступает в течение 2-го года жизни. Пациенты с СМА 1-го типа могут быть разделены на три группы – а, b и с, среди которых подтип 1с характеризуется более мягким фенотипом с дебютом в возрасте 3–6 мес, возможностью определенных движений головой и наличием некоторого постурального контроля.

У больных СМА 1-го типа отмечается генерализованная мышечная слабость с тяжелой гипотонией мышц, нередко проявляющейся “синдромом складывающегося младенца” (он же “синдром тряпичной куклы”) и (или) характерной “позой лягушки” вследствие гипотонии проксимальных групп мышц. Нарушение подвижности грудной клетки на вдохе может приводить к ее колоколообразной деформации, сопровождающейся относительной недостаточностью диафрагмы. Глубокие рефлексy снижены или отсутствуют. Всегда присутствуют нарушения дыхания и глотания. Вследствие вовлечения в патологический процесс двигательных нейронов, иннервирующих бульбарную мускулатуру, наблюдаются также фасцикуляции в соответствующих мышцах и ослабленный крик. Высшие корковые функции, как правило, не страдают. При тяжелых формах СМА 1-го типа могут наблюдаться врожденные пороки сердца с возможным нарушением вегетативной иннервации сердца, что свидетельствует о роли белка *SMN* в кардиогенезе. Также при СМА 1-го типа описано развитие запора, гастроэзофагеального рефлюкса, метаболических нарушений, потеря массы тела и нарушения сна [14, 28].

**Спинальная мышечная атрофия 2-го типа**

При СМА 2-го типа (известной также как болезнь Дубовица, или промежуточная СМА) дебют заболевания чаще всего приходится на возраст 7–18 мес. Дети с СМА 2-го типа могут сидеть и в некоторых случаях даже стоять, несмотря на отсутствие возможности ходить. Наиболее частым клиническим проявлением при начале заболевания является отставание в овладении базовыми двигательными навыками. Лица с СМА 2-го типа характеризуются короткой ожидаемой продолжительностью жизни, которая тем не менее варьирует от 2 до 40 лет [17].

**Спинальная мышечная атрофия 3-го типа**

Клинические проявления СМА 3-го типа (известной также как болезнь Кугельберга–Веландера, или ювенильная СМА) могут быть весьма разнообразны. Дебют СМА подтипа 3а, как правило, приходится на возраст 1,5–3 года, в то время как СМА подтипа 3b чаще всего развивается после 3-го года жизни. Нередко у детей сохраняется способность сидеть, стоять и передвигаться, по меньшей мере, до пубертатного периода, когда у многих пациентов появляются значительные трудности при ходьбе. У пациентов отмечаются различной степени выраженности мышечные гипотония и слабость с преимущественным вовлечением в патологический процесс проксимальных групп мышц. Поражение нейронов, иннервирующих бульбарную мускулатуру, в сравнении с более тяжелыми формами СМА встречается реже. Течение заболевания характеризуется относительной стабильностью; продолжительность жизни пациентов с СМА 3-го типа нередко сопоставима с таковой в целом по популяции [17].

**Спинальная мышечная атрофия 4-го типа**

Спинальная мышечная атрофия 4-го типа характеризуется поздним началом (во взрослом возрасте). Болезнь, как правило, диагностируется после 2-го или 3-го десятилетия жизни и рассматривается как наиболее легкая форма заболевания. Несмотря на то что у таких пациентов могут наблюдаться симптомы поражения периферического двигательного нейрона (например, мышечная гипотония,

**Таблица 1.** Общая характеристика СМА, обусловленных мутацией в гене *SMN1*

Тип	Возраст дебюта	Уровень двигательной активности	Примерная продолжительность жизни
0-й	Пренатальный период	Дыхательная недостаточность при рождении	Несколько недель
1-й	0–6 мес	Ребенок не может сидеть	<1 года
2-й	<18 мес	Ребенок может сидеть	>25 лет
3-й	>18 мес	Ребенок может стоять или передвигаться	Доживают до взрослого возраста
4-й	≈30 лет	Пациент может передвигаться	Доживают до взрослого возраста

**Таблица 2.** Упрощенная классификация СМА, не обусловленных мутацией в 5-й хромосоме (адаптировано из [11, 12, 28])

Ген/локус	Заболевание/фенотип, отличительные черты	Обозначение в системе OMIM
<b>ДСМА/ДНМП</b>		
<i>Аутосомно-рецессивные</i>		
<i>IGHMBP2</i>	СМА с респираторным дистресс-синдромом	SMARD1/HMN6, или DSMA1
9p21.1–pL2	ДНМП	DSMA2/HMNJ
11q13	ДСМА	DSMA3/HMN3,4
<i>PLEKHG5</i>	Синдром нижнего мотонейрона с дебютом в детском возрасте	DSMA4
<i>Аутосомно-доминантные</i>		
7q34–q36	ДНМП/ДСМА, ювенильная	HMN1
<i>HSPB8</i>	Дистальная взрослая наследственная моторная полиневропатия, тип IIA	HMN2A
<i>HSPB1</i>	ДНМП, тип IIB	HMN2B
<i>HSPB3</i>	ДНМП, тип IIC	HMN2C
<i>GARS</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ДСМА с преимущественным вовлечением верхних конечностей, тип VA</li> <li>Болезнь Шарко–Мари–Тута, тип 2D</li> </ul>	HMN5A CMT2D
<i>BSCL2</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ДСМА с преимущественным вовлечением верхних конечностей, тип VB</li> <li>Синдром Сильвера/спастическая параплегия 17-го типа</li> </ul>	HMN5B
<i>SLCA7</i>	ДНМП с парезом голосовых связок	HMN7A
<i>Dynactin1</i>	ДНМП с парезом голосовых связок	HMN7B
<b>Проксимальные СМА (± вовлечение дистальных мышц)</b>		
<i>Аутосомно-доминантные</i>		
<i>VAPB</i>	СМА с поздним началом, тип Финкеля/боковой амиотрофический склероз 8-го типа	–
<i>TRPV4</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Врожденная СМА с контрактурами/СМА, врожденная, непрогрессирующая, с преимущественным вовлечением нижних конечностей</li> <li>Лопаточно-перонеальная СМА</li> <li>Болезнь Шарко–Мари–Тута, тип 2C</li> </ul>	SPSMA HMSN2C
<i>DYNC1H1, BICD2</i>	СМА с преимущественным вовлечением нижних конечностей (раннее начало)	SMALED
<i>TFG</i>	Наследственная моторно-сенсорная невропатия (тип Окинава), проксимальное поражение	HMSNP
<b>Другие не связанные с мутацией в 5-й хромосоме СМА и бульбарные амиотрофии, “СМА-плюс”</b>		
<i>Аутосомно-рецессивные</i>		
<i>GLE1</i>	Летальный артрогрипоз с поражением клеток переднего рога спинного мозга, или летальный синдром врожденных контрактур	LAAMD
<i>VRK1, EXOCS3</i>	Мостомозжечковая гипоплазия с СМА	SMA-PCH1
<i>RFT2 (C20ORF54)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Синдром Брауна–Виалетто–Ван Лэре</li> <li>Болезнь Фацио–Лонде, парез бульбарных мышц</li> </ul>	BVLS
<i>X-сцепленные рецессивные</i>		
<i>AR</i>	Спинально-бульбарная амиотрофия, или болезнь Кеннеди	SBMA/SMA1
<i>UBA1</i>	Младенческая СМА с артрогрипозом	SMA2
<i>ATP7A</i>	ДСМА, X-сцепленная	SMA3
Обозначения: ДНМП – дистальные наследственные моторные полиневропатии, ДСМА – дистальные СМА, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – электронная база данных генов человека и генетических заболеваний, доступная онлайн.		

фасцикуляции, мышечная атрофия и снижение глубоких рефлексов), течение заболевания является относительно легким и стабильным. У пациентов сохраняется возможность к передвижению во взрослом возрасте, а их продолжительность жизни, как правило, не уменьшается [23].

Спинальную мышечную атрофию 4-го типа нередко рассматривают как гетерогенную группу заболеваний, среди которых примерно в 30% случаев встречается аутосом-

но-доминантный тип наследования, а само заболевание не связано с мутациями в 5-й хромосоме или с известными мутациями, приводящими к развитию наследственных дистальных полиневропатий (табл. 2).

### Прочие формы СМА

Группа СМА, развитие которых не связано с мутацией в 5-й хромосоме, является довольно обширной. К таким забо-

леваниям относятся, например, следующие тяжелые формы СМА, приводящие к смерти в младенческом возрасте:

- **X-сцепленный множественный артрогрипоз** (X-сцепленная младенческая СМА), характеризующийся мышечной гипотонией, арефлексией и множественными врожденными контрактурами; заболевание развивается вследствие мутации в гене *UBA1* (кодирует фермент, активирующий убиквитинподобный модификатор, 1-го типа; *ubiquitin-like modifier activating enzyme 1*) [28];
- **СМА с респираторным дистресс-синдромом 1-го типа** (*spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1, SMARD1*), или дистальная наследственная моторная невропатия VI типа – редкое заболевание (в научной литературе имеются описания более 60 случаев), характеризующееся помимо дыхательной недостаточности гинекомастией, врожденными переломами, гипергидрозом, аритмиями и сенсорной полиневропатией; заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и связано с мутацией в гене *IGHMB2* (кодирует иммуноглобулин- $\mu$ -связывающий белок 2-го типа, *immunoglobulin  $\mu$ -binding protein 2*) [28].

Упрощенная классификация СМА, не обусловленных мутацией в 5-й хромосоме, представлена в табл. 2.

Рассмотрим несколько подробнее лишь несколько из представленных в табл. 2 вариантов СМА, не связанных с мутацией в 5-й хромосоме.

**Болезнь Фацио–Лонде** является разновидностью болезни двигательного нейрона, ограничивающейся поражением черепных нервов, с дебютом на 2-м десятилетии жизни и прогрессированием в течение 1–5 лет со смертельным исходом.

**Синдром Брауна–Виалетто–Ван Лэре** часто наблюдается у лиц женского пола на 2-м десятилетии жизни с парезом бульбарной мускулатуры и глухотой.

Болезнь Фацио–Лонде и синдром Брауна–Виалетто–Ван Лэре, по сути, являются похожими по клинической картине заболеваниями двигательного нейрона; их развитие связывают с мутациями в гене *RFT2* (C200RF54), что приводит к нарушению транспорта рибофлавина [10].

**Болезнь Кеннеди** (X-сцепленная спинально-бульбарная амиотрофия). Распространенность составляет 1 на 50 000 [28]. Болезнь Кеннеди поражает мужчин. Дебют заболевания приходится на 3-е десятилетие жизни или позднее. Развитие болезни связано с CAG-экспансией в гене андрогенного рецептора (*AR*) в X-хромосоме [12]. Клиническая картина характеризуется медленно прогрессирующей мышечной слабостью, амиотрофиями и фасцикуляциями проксимальных отделов рук, бульбарными симптомами денервационного характера (фибрилляции языка, дизартрия, дисфагия, слабость лицевой мускулатуры) [4]. На поздней стадии болезни в патологический процесс вовлекается также проксимальная мускулатура ног. Признаков поражения верхнего мотонейрона не отмечается. Иногда могут выявляться чувствительные нарушения. В фенотипе также могут обращать на себя внимание

гинекомастия, сахарный диабет, атрофия яичек и бесплодие. Диагноз подтверждается путем генетического тестирования с выявлением CAG-экспансии в 38–72 повтора в 1-м экзоне гена *AR* [4].

**Дефицит гексозаминадазы А** в своей тяжелой форме носит название **болезни Тея–Сакса** – это редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Более легкие формы могут проявляться симптомами СМА с мышечными крампи, тремором, деменцией, мозжечковой атрофией и нарушениями чувствительности [28].

Выделяют также формы СМА со слабостью диафрагмы (они же **дистальные наследственные моторные полиневропатии III и IV типов**), которые связаны с мутациями в гене *DSMA3*, локализованном в 11-й хромосоме, и сопровождаются помимо пареза диафрагмы слабостью дистальных мышц конечностей [28].

### Диагностика СМА

Общий алгоритм дифференциальной диагностики СМА представлен на рис. 2.

При подозрении на СМА выбор методов дополнительного обследования должен определяться анамнестическими данными и результатами клинического осмотра. “Золотым стандартом” диагностики СМА является генетическое тестирование. Ввиду ее высокой распространенности СМА следует подозревать во всех случаях тяжелой мышечной гипотонии у детей (“синдром складывающегося младенца”). Схожая клиническая картина может наблюдаться при врожденных миопатиях, мышечных дистрофиях, полиневропатиях и заболеваниях с поражением нервно-мышечного аппарата, с которыми следует дифференцировать СМА (особенно при подозрении на более легкие формы).

В табл. 3 представлены заболевания, с которыми следует дифференцировать СМА, связанные с мутацией в 5-й хромосоме.

### Генетическое тестирование

Наиболее частым генотипом СМА (до 95% случаев) является делеция в 7–8-м экзоне гена *SMN1* в гомозиготном состоянии [14]. Иногда СМА может развиваться в результате конверсии, при которой ген *SMN1* становится похож по структуре на ген *SMN2*. Это приводит к двум функционирующим копиям гена *SMN2* и отсутствию рабочих копий *SMN1*. Еще одной причиной СМА может являться компаунд-гетерозиготность в виде единичной делеции в одном аллеле *SMN1* и иной мутации во втором аллеле. В связи со всем перечисленным первым простым и доступным в экономическом плане шагом в ДНК-диагностике СМА является определение гомозиготной делеции в *SMN1*. Дальнейшее обследование может включать в себя определение дозы гена *SMN1* и его секвенирование с целью выявления компаунд-гетерозиготного состояния. Специфичность определения делеции близка к 100%, а чувствительность составляет 95% [26].

Доступны также тестирование на носительство мутации СМА и пренатальный скрининг. Вместе с тем результаты

пренатальной диагностики не позволяют прогнозировать клинический исход заболевания с точки зрения его тяжести, так как количество копий *SMN2* не является специфичным для каждого из подтипов СМА: две копии *SMN2* могут быть при СМА как 1-го, так и 2-го типа. Результаты генетического тестирования новорожденных позволяют формировать уникальную группу пациентов, которых можно включать в клинические исследования генной терапии.

### Дополнительные диагностические процедуры

До появления в рутинной клинической практике методов молекулярной диагностики для постановки диагноза СМА использовалось несколько методов исследования, включая электрофизиологические и биопсию мышц. В настоящее время эти методы используются лишь в атипичных случаях и у лиц, отрицательных по делеции в гене *SMN1*. Методы электрофизиологического обследования, такие

**Таблица 3.** Частная дифференциальная диагностика СМА, связанных с мутацией в 5-й хромосоме (адаптировано из [12])

Заболевания	Типы СМА, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику
<b>Поражение спинного мозга</b>	
Опухоли	1-й, 2-й, 3-й, 4-й
Прочие миелопатии	1-й, 2-й, 3-й, 4-й
<b>Иные заболевания двигательного нейрона</b>	
SMARD1	1-й
Ювенильная дистальная мышечная атрофия верхней конечности (болезнь Хираямы)	4-й
Болезнь Фацио–Лонде, синдром Брауна–Виалетто–Ван Лэре	3-й
Ювенильный боковой амиотрофический склероз	1-й, 2-й, 3-й
Другие СМА, не связанные с мутацией в 5-й хромосоме	1-й, 2-й, 3-й, 4-й
<b>Полиневропатии</b>	
Врожденные гипомиелинизированные или аксональные полиневропатии	1-й, 2-й
Наследственные моторные и сенсорные полиневропатии	3-й, 4-й
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия	2-й, 3-й, 4-й
<b>Нервно-мышечные заболевания</b>	
Ботулизм	1-й
Врожденные миастенические синдромы	1-й, 2-й, 3-й
Миастенический синдром Ламберта–Итона	3-й, 4-й
Аутоиммунная миастения гравис	2-й, 3-й, 4-й
<b>Миопатии</b>	
Врожденные миопатии	1-й, 2-й, 3-й
Врожденная миотоническая дистрофия	1-й
Врожденные мышечные дистрофии	1-й, 2-й
Мышечные дистрофии (мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера, конечностно-поясная мышечная дистрофия)	3-й
Митохондриальные миопатии	1-й, 2-й, 3-й, 4-й
Болезнь Помпе/дефицит кислой мальтазы	1-й, 2-й, 3-й, 4-й
Иные метаболические миопатии	1-й, 2-й, 3-й, 4-й
Воспалительные миопатии	3-й, 4-й
Каналопатии	3-й
<b>Другие заболевания</b>	
Хромосомные аномалии	1-й, 2-й, 3-й
Синдром Прадера–Вилли	3-й
Аномалии центральной нервной системы	1-й, 2-й, 3-й
Дефицит гексозаминидазы А	3-й, 4-й
Паранеопластический синдром	4-й

как игольчатая электромиография, исследование электрического вызванного ответа мышцы (*compound muscle action potential*) и оценка количества двигательных единиц (*motor unit number estimation*), позволяют получить результаты, коррелирующие с особенностями фенотипа заболевания (в частности, двигательными нарушениями), в связи с чем были предложены для мониторинга течения СМА и для оценки исходов при проведении клинических исследований. Исследование проводимости нервов выявляет нормальные сенсорные потенциалы. У пациентов с СМА 2-го и 3-го типов при проведении игольчатой электромиографии отмечается нейрогенный паттерн с высокоамплитудными и продолжительными потенциалами двигательных единиц и с уменьшенным паттерном рекрутирования. Игольчатая электромиография у пациентов с СМА 1-го типа позволяет выявлять денервационные изменения, часто без признаков реиннервации, так как содержание белка SMN может быть недостаточным и (или) прошло недостаточно времени для развития реиннервации [14].

Активность креатинфосфокиназы в сыворотке крови у пациентов с СМА может превышать норму в 2–4 раза, **но не более чем в 10 раз** [12].

Разработка дополнительных биомаркеров СМА и надежных способов оценки исходов заболевания позволит более точно оценивать состояние пациентов в клинических исследованиях и судить об эффективности изучаемого терапевтического воздействия. Более того, несмотря на прилагаемые большие усилия по поиску связанных с заболеванием биомаркеров, легко получаемый и доступный в рутинных клинических условиях биомаркер до сих пор не выявлен. В настоящее время с поисковой целью проводится несколько исследований.

### Современные подходы к ведению пациентов с СМА

На сегодняшний день не существует методов лечения СМА, способных изменить течение заболевания [12, 14]. Поддерживающая терапия заключается в коррекции симптомов и профилактике осложнений. Наиболее часто требующиеся меры включают в себя обеспечение должного потребления питательных веществ, респираторную поддержку, лечебную физкультуру и мероприятия, проводимые на терминальных стадиях заболевания. Несмотря на то что для СМА уже разработаны стандарты оказания помощи, существует необходимость в обновлении и детализации последних. Как правило, наиболее подходящим и эффективным способом обеспечения пациентов с СМА необходимой помощью является создание междисциплинарной группы специалистов.

### Перспективы лечения СМА

В настоящее время СМА неизлечима, однако по всему миру проводятся многообещающие клинические исследования. В них изучаются различные методы повышения содержания белка SMN: путем замещения или исправления мутации в гене *SMN1*, путем модуляции отрицательных и положительных регуляторов сплайсинга для включения 7-го экзона в ген *SMN2*, путем повышения промоторной активности *SMN2* или путем стабилизации и протекции полноразмерных белков SMN и SMNΔ7. Учитывая то, что в разработке терапевтической стратегии центральную роль играет аугментация белка SMN, важным является определение его минимального содержания, необходимого для выживания и функционирования клетки. Согласно результатам доклинических исследований, для сохранения фенотипа SMN у пациентов с двумя копиями *SMN2* необходимо



**Рис. 2.** Общий алгоритм дифференциальной диагностики СМА (адаптировано из [14]). КФК – креатинфосфокиназа, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЭМГ – электромиография, ЭНМГ – электронейромиография.

по меньшей мере 25% увеличение содержания полноразмерного белка SMN.

Проведено несколько высокопроизводительных скрининговых тестов на соединения, способные модулировать экспрессию SMN. Помимо регуляции экспрессии *SMN2* предлагались и другие подходы, например применение стволовых клеток, нейропротективных молекул и соединений, повышающих мышечную силу. Необходимо отметить, что нейропротективные факторы роста и мышечные стимуляторы могут приводить к системным нежелательным реакциям, а их положительное влияние на сегодняшний день остается недоказанным.

В настоящее время по меньшей мере 17 исследований, как доклинических, так и клинических, посвящены изучению различных методов терапии СМА [14].

### Генная терапия

За последние 6 лет несколько независимых исследовательских групп заявили об успешном применении трансфекции “дикого” белка SMN при помощи вектора на основе аденоассоциированного вируса (ААВ) на мышинных моделях СМА. В частности, использовался самокомплементарный серотип 9 ААВ (scAAV9), который проникает через гематоэнцефалический барьер, что обеспечивает минимальную инвазивность как при системном, так и при интратекальном введении. Исследования биораспределения scAAV9 были воспроизведены и на других животных моделях, таких как приматы и свиньи. Все данные доклинических токсикологических исследований подтверждают хороший профиль безопасности scAAV9-SMN. В конце 2013 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило клиническое исследование I фазы по системному введению человеческого гена *SMN* с ААВ серотипа 9 в качестве вектора. В апреле 2014 г. началось включение пациентов в исследование – младенцев в возрасте от 0 до 9 мес; некоторые из них уже начали получать лечение [14].

### Антисмысловые олигонуклеотиды

Использование антисмысловых олигонуклеотидов (АСО), направленных против последовательностей, которые обычно ингибируют включение 7-го экзона гена *SMN2*, является еще одним многообещающим терапевтическим подходом к лечению СМА. Связывание АСО с регуляторным мотивом предотвращает действие репрессорных факторов, что приводит к включению 7-го экзона гена *SMN2*. Компания Isis Pharmaceuticals (США) уже завершила исследования I-II фазы АСО при СМА, результаты которых свидетельствуют о безопасности и потенциальной эффективности этого терапевтического подхода. В настоящее время компания работает над двумя клиническими исследованиями III фазы [14].

### Малые молекулы

За последние несколько лет с помощью высокопроизводительных скрининговых тестов было обнаружено несколько

ко соединений, повышающих образование белка SMN. Компании PTC Therapeutics (США) и Roche (Швейцария) выделили три малые молекулы II поколения (SMN-C1, SMN-C2 и SMN-C3), которые вводятся перорально и проникают через гематоэнцефалический барьер. Эти соединения улучшали двигательные функции и увеличивали продолжительность жизни на мышинных моделях СМА, а также повышали содержание белка SMN в фибробластах и двигательных нейронах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов с СМА. При этом исследованные молекулы существенно не влияли на экспрессию или сплайсинг других генов, помимо *SMN2*. Авторы исследования предполагают, что эти молекулы оказывают свое действие, влияя не на уже известные регуляторные элементы сплайсинга пре-мРНК *SMN2*, а на вторичные структуры и (или) белковые взаимодействия РНК *SMN2* [14].

### Список литературы

1. Иллариошкин С.Н., Дадали Е.Л., Федотов В.П. и др. Новая форма наследственной невропатии: болезнь Шарко-Мари-Тута типа 2F // Нервные болезни. 2005. № 2. С. 42–46.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей. М.: Атмосфера, 2011.
3. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. и др. Молекулярно-генетический анализ наследственных нейродегенеративных заболеваний // Генетика. 2004. Т. 40. № 6. С. 816–826.
4. Клюшников С.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Семейный случай спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди // Нервные болезни. 2008. № 1. С. 31–35.
5. Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era // Muscle Nerve. 2015. V. 51. № 2. P. 157–167.
6. Brzustowicz L.M., Lehner T., Castilla L.H. et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2–13.3 // Nature. 1990. V. 344. № 6266. P. 540–541.
7. Burghes A.H.M., Beattie C.E. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? // Nat. Rev. Neurosci. 2009. V. 10. № 8. P. 597–609.
8. Burnett B.G., Muñoz E., Tandon A. et al. Regulation of SMN protein stability // Mol. Cell. Biol. 2009. V. 29. № 5. P. 1107–1115.
9. Cho S., Dreyfuss G. A degron created by SMN2 exon 7 skipping is a principal contributor to spinal muscular atrophy severity // Genes Dev. 2010. V. 24. № 5. P. 438–442.
10. Ciccolella M., Catteruccia M., Benedetti S. et al. Brown-Vialetto-van Laere and Fazio-Londe overlap syndromes: a clinical, biochemical and genetic study // Neuromuscul. Disord. 2012. V. 22. № 12. P. 1075–1082.
11. Darras B.T. Non-5q spinal muscular atrophies: the alphanumeric soup thickens // Neurology. 2011. V. 77. № 4. P. 312–314.
12. Darras B.T. Spinal muscular atrophies // Pediatr. Clin. North Am. 2015. V. 62. № 3. P. 743–766.
13. Eggert C., Chari A., Laggerbauer B., Fischer U. Spinal muscular atrophy: the RNP connection // Trends Mol. Med. 2006. V. 12. № 3. P. 113–121.
14. Faravelli I., Nizzardo M., Comi G.P., Corti S. Spinal muscular atrophy – recent therapeutic advances for an old challenge // Nat. Rev. Neurol. 2015. V. 11. № 6. P. 351–359.
15. Gabanella F., Carissimi C., Usiello A., Pellizzoni L. The activity of the spinal muscular atrophy protein is regulated during development and cellular differentiation // Hum. Mol. Genet. 2005. V. 14. № 23. P. 3629–3642.
16. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Tanaka H. et al. Refined genetic location of the chromosome 2p-linked progressive muscular dystrophy gene // Genomics. 1997. V. 42. P. 345–348.



17. Kaufmann P., McDermott M.P., Darras B.T. et al.; Muscle Study Group; Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy. Observational study of spinal muscular atrophy type 2 and 3: functional outcomes over 1 year // Arch. Neurol. 2011. V. 68. № 6. P. 779–786.
18. Kolb S.J., Battle D.J., Dreyfuss G. Molecular functions of the SMN complex // J. Child Neurol. 2007. V. 22. № 8. P. 990–994.
19. Mercuri E., Bertini E., Iannaccone S.T. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges // Lancet. Neurol. 2012. V. 11. № 5. P. 443–452.
20. Monani U.R., Lorson C.L., Parsons D.W. et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene *SMN1* from the copy gene *SMN2* // Hum. Mol. Genet. 1999. V. 8. № 7. P. 1177–1183.
21. Monani U.R., Sendtner M., Coover D.D. et al. The human centromeric survival motor neuron gene (*SMN2*) rescues embryonic lethality in *Smn*<sup>-/-</sup> mice and results in a mouse with spinal muscular atrophy // Hum. Mol. Genet. 2000. V. 9. № 3. P. 333–339.
22. Munsat T.L., Davies K.E. International SMA Consortium Meeting (26–28 June 1992, Bonn, Germany) // Neuromuscul. Disord. 1992. V. 2. № 5–6. P. 423–428.
23. Piepers S., van den Berg L.H., Brugman F. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4 // J. Neurol. 2008. V. 255. № 9. P. 1400–1404.
24. Prior T.W., Snyder P.J., Rink B.D. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy // Am. J. Med. Genet. A. 2010. V. 152A. № 7. P. 1608–1616.
25. Vitte J., Fassier C., Tiziano F.D. et al. Refined characterization of the expression and stability of the *SMN* gene products // Am. J. Pathol. 2007. V. 171. № 4. P. 1269–1280.
26. Wang C.H., Finkel R.S., Bertini E.S.; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy // J. Child Neurol. 2007. V. 22. № 8. P. 1027–1049.
27. Wang J., Dreyfuss G. A cell system with targeted disruption of the *SMN* gene: functional conservation of the SMN protein and dependence of Gemin2 on SMN // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. № 13. P. 9599–9605.
28. Neurology: a Queen Square Textbook / Ed. by C. Clarke, R. Howard, M. Rossor, S.D. Shorvon. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. ●

### Уважаемые читатели!

Редакция приносит свои извинения за допущенную опечатку. В статье А.А. Пилипович “Диабетическая невропатия: опыт применения препарата Эспа-Липон”, опубликованной в № 1 нашего журнала за 2015 г. (с. 27–30), произошел сбой. В результате на стр. 28 в табл. 3 вместо исследования ESPALIPON II ошибочно появилось исследование ALADIN III. Приводим правильную таблицу, а также ссылку на работу [8].

**Таблица 3.** Клинические исследования эффективности применения тиоктовой кислоты при ДН

Исследования	Результаты
ALADIN (Alfa-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [6]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• У пациентов с СД 2-го типа и ДН внутривенные инфузии в течение 3 нед приводили к уменьшению боли и улучшению температурной и вибрационной чувствительности</li> <li>• Доза 600 мг/сут не уступала по эффективности дозе 1200 мг/сут, но реже вызывала желудочно-кишечные побочные эффекты</li> </ul>
ALADIN II [7]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• У пациентов с СД 2-го типа и ДН пероральный прием тиоктовой кислоты в дозе 1800 мг/сут в течение 6 мес приводил к достоверному уменьшению симптомов сенсомоторной полиневропатии</li> </ul>
ESPALIPON II [8]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Продемонстрирована одинаковая эффективность и безопасность применения пероральной и инфузионной форм в дозировке 600 мг</li> </ul>
ORPIL (ORal PILot) [9]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Терапевтический эффект достигнут у пациентов с ДН при назначении тиоктовой кислоты внутрь в дозе 1800 мг/сут</li> </ul>
DEKAN (DEutsche Kardiale Autonome Neuropathie) [10]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• У пациентов с СД 2-го типа и ДН пероральный прием тиоктовой кислоты в дозе 800 мг/сут в течение 4 мес приводил к уменьшению проявлений вегетативной недостаточности</li> </ul>
SYDNEY (Symptomatic Diabetic NEuropathY trail) [11]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-недельный курс внутривенного введения тиоктовой кислоты в дозе 600 мг уменьшал положительные сенсорные симптомы и улучшал электрофизиологические показатели</li> </ul>
SYDNEY II [12]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оптимальной для перорального приема являлась доза 600 мг; дозы 1200 и 1800 мг лишь увеличивали частоту побочных эффектов</li> </ul>
NATHAN I (Neurological Assessment of THioctic Acid in diabetic Neuropathy) [13]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При применении 600 мг тиоктовой кислоты в течение 4 лет отмечались хорошая ее переносимость, улучшение симптоматики и замедление прогрессирования ДН</li> </ul>

8. Клиническое исследование ESPALIPON II. Дозировка 600 мг (исследование № 616-14-94-002 02.05.1995).