Общая информация о спинальной мышечной атрофии

Спинальные мышечные атрофии — группа генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся поражением мотонейронов передних рогов спинного мозга. Наиболее распространенной формой является аутосомно-рецессивная спинальная мышечная атрофия, вызываемая биаллельными мутациями гена *SMN1* в хромосомном локусе 5q13.2 [1]. В литературе она указывается как СМА-5q; далее в тексте мы будет обозначать эту основную форму более простой и общепринятой аббревиатурой СМА.

Эпидемиология и молекулярная основа

По данным систематических обзоров, заболеваемость СМА составляет около 1 случая на 10 000 живорождений, распространенность — приблизительно 1–2 случая на 100 000 населения [2]. Эти показатели нельзя механически переносить на современную взрослую популяцию: полнота диагностики и регистров различается, а выживаемость и фенотип меняются в эпоху скрининга и патогенетической терапии.

В основе заболевания лежит недостаток полноразмерного белка выживаемости мотонейрона (survival motor neuron, SMN). У большинства пациентов обе копии гена *SMN1* функционально утрачены вследствие делеции экзона 7; у небольшой части пациентов такая делеция в одном аллеле гена сочетается с точковой мутацией *SMN1* во втором аллеле.

В том же хромосомном локусе расположен почти идентичный ген *SMN2*, который может существовать в разном числе копий – чаще всего от 2 до 5. Из-за особенностей своей внутренней структуры ген *SMN2* «сбрасывает» 7-й экзон в процессе транскрипции, что ведет к синтезу укороченного нестабильного белка; при этом в норме небольшая часть транскриптов все же сохраняет экзон 7 и кодирует полноразмерный белок SMN [1, 3]. Поэтому с увеличением числа копий *SMN2* количество нормальных молекул SMN в клетке возрастает. Соответственно, большее число копий *SMN2* в среднем связано с более «мягким» фенотипом СМА, однако эта зависимость не абсолютная: пациенты с одинаковым числом копий могут существенно различаться по возрасту дебюта и тяжести клинического синдрома. Таким образом, число копий *SMN2* — важный модификатор течения болезни, но он не является самостоятельным диагностическим критерием и не может рассматриваться как точный маркер индивидуального прогноза [1, 4].

Типы СМА и функциональная классификация

Традиционно СМА делится на разные типы болезни, от 0 (внутриутробное начало) до 4, что определяют по возрасту появления симптомов и максимальному достигнутому двигательному навыку. При типе 1 симптомы появляются на первом году жизни, пациент без лечения никогда не осваивает навык сидеть самостоятельно и обычно погибает в течение 1–2 лет от дыхательных нарушений и других осложнений. При типе 2 симптомы манифестируют в конце первого или на втором году, пациент начинает самостоятельно сидеть, но никогда не приобретает навыки ходьбы и стояния; при типе 3 пациент начинает ходить самостоятельно, но затем спустя несколько лет ходьба постепенно утрачивается; тип 4 дебютирует после 18 лет и обычно прогрессирует чрезвычайно медленно [1, 5].

Значительную часть взрослой популяции пациентов со СМА составляют люди с началом болезни в детстве, прежде всего с типами 2 и 3, тогда как СМА4 встречается гораздо реже. Границы традиционных типов СМА дополнительно «размываются» под влиянием современного лечения. Поэтому в настоящее время более корректным считается оценивать пациентов не столько по типу СМА, сколько по их функциональному статусу — «не сидящий», «сидящий», «ходящий», с описанием сохраненных действий [1].

Клинический спектр

Основной клинический синдром при СМА — относительно симметричная слабость и нейрогенная атрофия скелетных мышц: проксимальные отделы страдают сильнее дистальных, ноги — обычно сильнее рук; вовлекается также аксиальная мускулатура. Характерны гипо- или арефлексия, фасцикуляции, крампи и тремор пальцев рук. Чувствительные нарушения, глазодвигательные расстройства и когнитивное снижение для классической 5q-СМА нехарактерны [1, 5].

По мере течения заболевания нарастают ограничения ходьбы, перемещения и самообслуживания, контрактуры, сколиоз, боль и утомляемость. Возможны слабость дыхательной мускулатуры, неэффективный кашель, нарушения жевания и глотания, нутритивные проблемы и снижение минеральной плотности костей. Следовательно, общее клиническое состояние нельзя оценивать только по мышечной силе или сумме баллов той или иной моторной шкалы [1, 5].

Естественное течение и значение стабилизации симптомов

Естественное течение СМА весьма вариабельно и зависит от ее типа, но в целом без лечения оно неуклонно прогрессирующее. Даже при самом «мягком» 4-м типе СМА у взрослых пациентов с годами постепенно происходит нарастание двигательных проявлений и ортопедических осложнений, при этом сохраняется риска утраты ходьбы и других двигательных навыков [6]. При типе 3 более ранний дебют ассоциирован с более ранней утратой ходьбы, однако сроки *наступления* инвалидизации существенно различаются. В когорте подростков и взрослых без патогенетической терапии моторные функции продолжают снижаться на протяжении жизни, а у пациентов с тяжелым фенотипом оценка по стандартным шкалам нередко достигает эффекта «пола», что не позволяет в полной мере объективизировать дальнейшее ухудшение состояния [7].

При медленном течении СМА отсутствие заметного ухудшения за несколько месяцев не доказывает остановку болезни. При этом длительная стабилизация состояния, сохранение способности сидеть без поддержки, управлять креслом, самостоятельно есть, пользоваться телефоном, эффективно откашливать мокроту и т.д. – все это является клинически значимым позитивным исходом лечения (даже если суммарный моторный балл меняется мало).

Подтверждение диагноза

Диагноз 5q-СМА устанавливают с помощью молекулярно-генетического исследования. На первом этапе определяют число копий экзона 7 гена *SMN1* методом, специально валидированным для локуса *SMN1/SMN2*. При наличии делеции лишь в одной копии гена необходимо исследовать второй аллель *SMN1* на предмет выявления внутригенных точковых мутаций в нем. Отрицательный результат ДНК-диагностики требует поиска других форм спинальных мышечных атрофий или и других нервно-мышечных заболеваний. Число копий *SMN2* уточняют после подтверждения диагноза [1, 4]. При подтверждении диагноза пациенту и семье необходимо предложить провести полноценное медико-генетическое консультирование (вопросы деторождения, повторного риска в семье и т.д.).

Лечение и пожизненное наблюдение

Современная патогенетическая терапия направлена на увеличение количества функционального белка SMN: это осуществляется посредством влияния на сплайсинг *SMN2* либо путем доставки в клетки функциональной копии *SMN1*. Наибольший потенциал лечения реализуется до необратимой утраты мотонейронов, но клинически значимые терапевтические цели существуют и у взрослых. Выбор конкретной стратегии определяется показаниями, возрастом, функциональным и респираторным статусом, доступностью, предшествующей терапией и совместным решением специализированной команды и пациента [1, 8].

Патогенетическое лечение не заменяет другие виды помощи. Взрослому пациенту со СМА необходимы регулярная оценка дыхания и кашля, нутритивного и бульбарного статуса, контрактур, сколиоза, болевого синдрома и состояния костной ткани. Проводятся индивидуальная физическая и эрготерапия, подбор ортезов, средств мобильности и коммуникации, психосоциальная и репродуктивная поддержка, поддержка респираторной функции и другие мероприятия, входящие в современный стандарт помощи пациентам со СМА. [5, 8, 9].

Литература

1. Mercuri E., Sumner C.J., Muntoni F. et al. Spinal muscular atrophy. *Nat. Rev. Di.s Primers.* 2022; 8: 52. doi:10.1038/s41572-022-00380-8.
2. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J. et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy: a literature review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12: 124. doi:10.1186/s13023-017-0671-8.

3. Wirth B., Karakaya M., Kye M.J., Mendoza-Ferreira N. Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: from phenotype to genotype to therapy, and what comes next. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2020; 21: 231–261. doi:10.1146/annurev-genom-102319-103602.
4. Calucho M., Bernal S., Alías L. et al. Correlation between SMA type and *SMN2* copy number revisited. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28: 208–215. doi:10.1016/j.nmd.2018.01.003.
5. Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28: 103–115. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005.
6. Aponte Ribero V., Martí Y., Batson S. et al. Systematic literature review of the natural history of spinal muscular atrophy: motor function, scoliosis, and contractures. *Neurology.* 2023; 101: e2103–e2113. doi:10.1212/WNL.0000000000207878.
7. Wijngaarde C.A., Stam M., Otto L.A.M. et al. Muscle strength and motor function in adolescents and adults with spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2020; 95: e1988–e1998. doi:10.1212/WNL.0000000000010540.
8. Mercuri E., Pera M.C., Scoto M. et al. Spinal muscular atrophy: insights and challenges in the treatment era. *Nat. Rev. Neurol.* 2020; 16: 706–715. doi:10.1038/s41582-020-00413-4.
9. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28: 197–207. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.004.

Материалы, размещенные на сайте, предназначены только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ. Материал является информационным иподготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма»

ООО «Новартис Фарма»
Ленинградский проспект, д. 70
Москва, 125315
Россия
Тел: +7 (495) 967 12 70
Факс: +7 (495) 967 12 68)

www.novartis.ru

11801255/ONAABE/DIG/09.26/0