

Д.С. Сасим
**СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ:
ОТ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДО ЛЕЧЕНИЯ**
Научный руководитель: ст. преп. Е.И. Шепелевич

Кафедра биологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

D.S. Sasim
SPINAL MUSCLE ATROPHY: FROM INCEPTION TO TREATMENT

Tutor: senior lecturer E.I. Shepelevich

Department of Biology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. С каждым годом мы всё чаще слышим о благотворительных сборах для помощи пациентам, которые страдают спинальной мышечной атрофией (СМА). Из-за недостатка информации относительно данного заболевания общество сталкивается с недопониманием механизмов возникновения и лечения данной патологии. Необходима активное распространение проверенной и доказанной информации, касающейся СМА.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, диагностика, лечение.

Resume. Every year we hear more and more about fundraising to help patients who suffer from spinal muscular atrophy (СМА). Due to lack of information about the disease, society is faced with a lack of understanding of the mechanisms for the emergence and treatment of this pathology. Active campaigning of verified and proven information concerning the АGR is required.

Keywords: spinal muscular atrophy, diagnosis, treatment.

Актуальность. Спинальная мышечная атрофия - это тяжёлая наследственная патология, которая обусловлена генной мутацией и без своевременной диагностики и лечения приводит к инвалидизации и мучительной смерти пациентов. Наблюдается увеличение статистических показателей заболевания среди населения РБ (в Республике Беларусь ежегодно рождается 9-15 детей с таким диагнозом).

Цель: проанализировать осведомлённость населения относительно причин возникновения и распространённости спинальной мышечной атрофии. Опираясь на изученную литературу, продемонстрировать реальные механизмы возникновения, диагностики и лечения СМА. Развееь мифы, возникшие у общественности относительно спинальной мышечной атрофии, используя описанные в литературе данные ранее проведённых исследований. Выявить клинические проявления каждого типа данной патологии, показать необходимость повышения доступности диагностики и лечения спинальной мышечной атрофии.

Задачи:

1. С помощью онлайн-анкетирования оценить реальный уровень знаний населения относительно СМА.
2. Опираясь на доказанную информацию, описать типичный механизм возникновения спинальной мышечной атрофии.
3. Проиллюстрировать доступные на данный момент методы диагностики данной патологии.
4. Осветить виды и принцип действия препаратов, направленных на терапию СМА.

5. Продемонстрировать уровень распространённости данного заболевания среди жителей Республики Беларусь.

6. Показать актуальность данной проблемы в современной медицине.

Материалы и методы. Перед началом исследовательской работы было проведено онлайн-анкетирование (на основе forms.google.com), которое иллюстрирует осведомлённость населения о СМА, отражает основные мнения, касающиеся причины и распространённости данного заболевания. Проанализирована научная литература по данной теме.

Результаты и их обсуждение. Спинальная мышечная атрофия – генетическое нервно-мышечное заболевание, приводящее к нарастающей мышечной слабости. СМА относится к орфанным (редким) генетическим заболеваниям. Однако в связи с тем, что частота встречаемости данного недуга – один случай на 6-10 тыс. человек, эту патологию иногда называют «самой частой из редких». С целью анализа осведомлённости населения относительно СМА мною было проведено онлайн-анкетирование, в ходе которого были получены следующие статистические показатели: 76% опрошенных когда-либо слышали о спинальной мышечной атрофии, большая часть респондентов считает, что число больных, у которых диагностировано данное заболевание, выросло в последнее время. Данная тенденция была также отмечена мной. Несомненно, это связано с повышением качества диагностики СМА. От 50 % опрошенных был получен верный ответ относительно причины возникновения данной патологии (наследственное заболевание). 44% участников воздержались от ответа. Среди ошибочных мнений стоит отметить следующие: перенесённая в детстве инфекция (4%), заражение детей при проведении профилактической вакцинации (2%). Касаемо последнего мнения: у населения имеется убеждение, что СМА возникает из-за прививок, ведь родители замечают первые симптомы как раз в период профилактической вакцинации. Тот факт, что основным источником, откуда участники моего опроса узнали про СМА, являются многочисленные благотворительные сборы, указывает на безусловную актуальность исследуемой мной проблемы.

Спинальная мышечная атрофия передаётся по аутосомно-рецессивному типу. Носителем мутантного гена является каждый 40-50-й житель Земли. Вероятность возникновения заболевания *de novo* – 2%. При спинальной мышечной атрофии поражаются α -моторные нейроны, которые иннервируют экстрафузальные мышечные волокна, ответственные за сокращение скелетной мускулатуры. В связи с этим выделяются следующие проявления данной патологии: мышцы теряют связь с нервными клетками, происходит гипотрофия мышц. Необходимо учитывать, что интеллект людей со СМА остается полностью сохранным. Заболевание также характеризуется скелетными нарушениями (сколиозом, деформациями грудной клетки), что впоследствии приводит к проблемам с дыханием, из-за ограничения подвижности суставов развиваются контрактуры. Важным фактом является следующее: спинальная мышечная атрофия – это моногенное заболевание. Именно эта особенность данной патологии даёт возможность на полное излечение недуга с помощью генной терапии. Чаще всего при СМА поражается ген SMN1 (survival of motor neuron 1), который отвечает за производство белка SMN. Данный ген локализован в длинном плече 5-й хромосомы (5q). В 95% случаев происходит одна и та же мутация в гене SMN1 – это делеция экзона 7.



Рис. 1 – Типичный вариант мутации при спинальной мышечной атрофии

Возникает вопрос: почему именно моторные нейроны так чувствительны к нехватке SMN? Ведь этот белок необходим для работы всех клеток организма. Исследователи из Университета Эмори дают следующее объяснение данному явлению. Дело в том, что в каждой клетке мРНК считывается с ДНК и, в дальнейшем, служит основой для синтеза белков. Однако для того, чтобы синтез белковой молекулы начался, мРНК должна быть доставлена в определенную точку клетки. Каждая матричная РНК имеет участок, который кодирует место доставки. Белок SMN как раз отвечает за корректное считывание данной информации, а при его нехватке данный механизм нарушается. Так как спинальные моторные нейроны обладают очень длинными аксонами, то нарушение транспорта мРНК становится для них критичным. Из-за того, что мРНК не достигает концов аксонов, наступает гибель двигательных нейронов и, как следствие, последующая мышечная атрофия.

В случае со СМА отчётливо видна вариабельность течения заболевания. Это связано с тем, что для каждого пациента существуют факторы, определяющие различие в возрасте манифестации и тяжести течения спинальной мышечной атрофии. Эти факторы называют модификаторами заболевания. Основным модификатор, влияющий на уровень белка SMN – это ген SMN2 (псевдокопия SMN1). Отличие данных генов лишь в одном азотистом основании (у SMN1 – цитозин, а у SMN2 – тимин). В связи с этим отличием с гена SMN2 лишь в 10% процентах случаев вырабатывается полноценный и функциональный белок. Очевидно, такого количества белка недостаточно, чтобы ген SMN2 мог являться «его основным поставщиком» наравне с SMN1. Поэтому SMN2 выступает лишь в роли «дополнения». Именно по количеству данного гена предполагают по «сценарию» какого типа будет развиваться патология в том или ином случае. Чем больше у пациента копий гена SMN2, тем более благоприятный прогноз будет иметь заболевание.



Рис. 2 – Отличие в генах SMN1 и SMN2

Многие исследователи выделяют 5 типов данного заболевания (0 – V). Однако по международным стандартам таких типов 4 (I – IV). Это связано с тем, что СМА, так называемого нулевого типа, проявляется на 30-й неделе беременности, в связи с этим такие дети чаще всего умирают до или во время рождения.

Рассмотрим клинические проявления типов СМА, которые выделяются согласно международным стандартам.

Табл. 1. Типы спинальной мышечной атрофии

Тип СМА	Синоним	Возраст манифестации	Основные проявления тип	Прогноз	Доля среди всех СМА
СМА I типа	Болезнь Вердника-Гоффмана	От 0 до 6 месяцев	Имеются трудности с дыханием, сосанием и глотанием. Не держат голову, не сидят.	Наиболее тяжёлый тип, часто не доживают до 2 лет.	60%
СМА II типа	Болезнь Дубовица	7-18 месяцев	Могут сидеть, ходьба невозможна.	Неблагоприятный, продолжительность жизни выше, чем при СМА I.	27%
СМА III типа	Болезнь Кюгельберга-Веландер	После 18 месяцев	Самостоятельно сидят и ходят, наблюдаются проблемы с бегом и подъёмом по лестнице.	Продолжительность жизни близка к среднестатистической, однако её качество сильно ухудшается.	12%
СМА IV типа	Взрослая СМА	После 35 лет	Самостоятельно передвигаются, многие используют инвалидные коляски.	Не влияет на продолжительность жизни.	1%

Доказано, что, чем раньше будет поставлен диагноз спинальная мышечная атрофия и чем раньше будет начато лечение, тем более благоприятный прогноз будет иметь течение заболевания. Однако в связи с тем, что только в 1995 году удалось понять причину СМА (мутация в гене SMN1), очень часто диагностика и, соответственно, лечение далеки от своевременных. На сегодняшний день существует 3 основных способа постановки этого диагноза: генетическое тестирование у ребенка или человека, у которого проявляются симптомы, скрининг новорожденных, пренатальный скрининг. Также рекомендуется пройти тестирование на носительство мутантного гена обоим партнерам, если планируется зачатие ребёнка. По данным на сентябрь 2021 года в мире официально существует три лекарства, которые направлены на борьбу со СМА. Рассмотрим принцип действия данных препаратов подробнее.

«Спинраза» (нунинерсен) — первое лекарство, одобренное FDA для применения детьми и взрослыми в 2016 году.; Активный компонент «Спинразы» представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, действующий на гены выживаемости двигательных нейронов, который вводят в спинномозговую жидкость инъекционно. За первым введением должны последовать еще три инъекции — через 2, 4 и 9 недель, а затем по дозе раз в 4 месяца. Терапию продолжают до тех пор, пока пациент получает от нее пользу. Цена «Спинразы» составляет 133 тыс. долларов за одну инъекцию. Следует учитывать, что введение препарата в спинномозговую жидкость достаточно травматичный способ.

«Эврисди» (рисдиплам) — первый пероральный препарат для лечения СМА, одобренный FDA в августе 2020 года для лечения пациентов старше двух месяцев. «Эврисди» — это малая гетероциклическая молекула, которая выступает моди-

фикатором сплайсинга РНК, направленного на выживание SMN2. Препарат используют ежедневно и пожизненно. Годовая стоимость начинается с менее 100 тыс. долларов, а предельная достигает 340 тыс. долларов, в зависимости от массы тела пациента. Преимуществом является пероральный способ введения данного препарата.

«Золгенсма» (онасемноген абепарвовек) – это препарат, одобренный FDA 24 мая 2019 года. Это наиболее эффективный препарат для лечения СМА, основанный на генно-терапевтическом подходе. «Золгенсма» несет рабочий ген SMN1, находящийся внутри аденоассоциированного вируса, который выступает как вектор. Активный ингредиент проникает в нервы и восстанавливает ген, который затем производит белки, необходимые для функционирования нервов и контроля движения мышц. Доза определяется в зависимости от веса пациента. То есть «Золгенсма» заменяет отсутствующий или нерабочий ген SMN1 на функциональную копию, нормализуя выработку белка выживаемости мотонейронов. Таким образом, для того чтобы полностью излечиться от СМА, достаточно одной дозы данного препарата. Цена одной инъекции 2,125 млн долларов. До недавнего времени данное лекарство считалось самым дорогим в мире. Однако в применении «Золгенсма» существует ограничение: возраст пациента не должен превышать двух лет. Также важно отметить, что у пациента должны отсутствовать антитела к AAV9. Это вирусный вектор, который лежит в основе действия препарата.

В Республике Беларусь по данным на 2021 год 127 человек с подтверждённым диагнозом СМА (86 детей и 41 взрослый). Ежегодно рождается 9-15 детей со СМА.

Выводы:

1. СМА – редкое генетическое заболевание (один случай на 6-10 тыс. человек, носителем мутантного гена является каждый 40-50-й житель Земли), для которого характерна постепенная гипотрофия мышц, что без терапии приводит к неминуемой смерти пациентов из-за проблем с дыханием и глотанием.

2. Нам необходимо предоставлять населению информацию о доказанных механизмах возникновения СМА, чтобы избежать неверных трактовок; необходима агитация генетического тестирования на наличие мутаций в гене SMN1 перед планированием зачатия.

3. Нерешённой остаётся проблема, стоящая на повестке дня современной медицины, - своевременных диагностики и лечения СМА у детей из малонаселённых регионов.

Литература

1. Генетика СМА. Ответы на вопросы [Электронный ресурс]: - режим доступа: <https://f-sma.ru/all-sma/genetika-faq/> - (дата обращения: 25.11.2022)

2. Диагностика СМА [Электронный ресурс]: - режим доступа: <https://f-sma.ru/all-sma/diagnostika-sma/> - (дата обращения: 30.11.2022)

3. Как планировать беременность в семьях, где есть ребенок со СМА [Электронный ресурс]: - режим доступа: <https://f-sma.ru/all-sma/kak-planirovat-beremennost-pri-sma/> - (дата обращения: 10.11.2022)

4. Модифицирующие факторы при СМА [Электронный ресурс]: - режим доступа: <https://f-sma.ru/all-sma/modification-sma/> - (дата обращения: 11.11.2022)

5. Надежда для СМАйликов [Электронный ресурс]: - режим доступа: <https://biomolecula.ru/articles/nadezhda-dlia-smailikov> - (дата обращения: 23.11.2022)