

УДК 616.832-009.54-053.2-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218246>

Свистільник В.О.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Сучасні діагностичні аспекти спінальних м'язових атрофій і стратегії лікування в дітей

Резюме. У статті наведені сучасні дані про особливості діагностики спінальних м'язових атрофій (СМА) в дитячому віці. Показано, що мутації гена виживання мотонейронів обумовлюють недостатній синтез відповідного білка, що виявляється критичним для виживання мотонейронів і призводить до їх дегенерації з розвитком системних уражень у вигляді прогресуючої м'язової слабкості, м'язової гіпотонії, атрофії м'язів, проксимальних симетричних м'яких парезів, втратою пацієнтом моторних функцій, розвитком бульбарного синдрому, парадоксального червеного дихання, ураження серцево-судинної, дихальної системи, кісткової тканини і внутрішніх органів. Отже, своєчасно проведене генетичне обстеження підтверджує клінічний діагноз СМА і забезпечує ранню діагностику й призначення адекватної терапії таким хворим. Більше того, лікування СМА згідно із сучасними стандартами, у тому числі із залученням нових препаратів хворобомодифікуючої терапії, здатне уповільнити прогресування й стабілізувати перебіг захворювання.

Ключові слова: спінальна м'язова атрофія; прогресуюча м'язова слабкість; хворобомодифікуюча терапія

Нервово-м'язові хвороби — це гетерогенна група захворювань, провідним клінічним симптомом яких є ураження м'язів [1, 2, 4]. Прогресуючі м'язові дистрофії в структурі нервово-м'язових хвороб становлять 33 %, і всі форми належать до рідкісних хвороб (< 5 : 10 000). Загальна частота нервово-м'язових хвороб становить 16 на 10 000 населення.

Форми прогресуючих м'язових атрофій:

— первинні: генетично обумовлене ураження м'язів (прогресуючі м'язові атрофії);

— вторинні, або нейрогенні, при яких атрофії м'язів виникають унаслідок генетично обумовленого ураження периферичного рухового нейрона (аміотрофії).

Спінальна м'язова атрофія — це прогресуюче тяжке захворювання, обумовлене мутацією гена виживання мотонейронів (survival of motor neurons (SMN)), при якому відбувається ураження клітин передніх рогів спинного мозку й рухових ядер черепно-мозкових нервів і порушення функції багатьох органів і систем [8, 10].

Існує дві копії гена виживання мотонейронів: SMN1 і SMN2.

У нормі два гени SMN кодують синтез білка виживання мотонейронів. У пацієнтів із СМА ген SMN частково або повністю відсутній на 5-й парі хромосом.

У патогенезі СМА відіграє роль мутація гена SMN1 в екзоні 7, що знаходиться на 5-й парі хромосом і відповідає за синтез протеїну виживання мотонейронів.

Встановлено, що СМА обумовлена зниженням рівня білка SMN (протеїну, що забезпечує виживання мотонейронів) через мутації: делеції або точкові мутації в гені виживання мотонейронів SMN1 [3, 8, 13].

Ген SMN1 відповідальний за синтез 100 % структурно-повноцінного білка. Ген SMN2 виробляє лише до 10 % повноцінного білка, необхідного для синтезу нормальної структури мотонейронів. Отже, у здорових людей ген SMN1 забезпечує продукцію всього необхідного організму білка SMN. Однак у хворих із СМА синтезується до 90 % низькофункціонального нестабільного білка SMN і тільки незначна кількість функціонально повноцінного білка SMN. Фактично організм хворого на СМА використовує лише резервний ген SMN2 [3].

Мутації даного гена призводять до недостатнього рівня відповідного білка, що є критичним для виживання мотонейронів і негативно впливає на периферичні органи й тканини. Критичний рівень білка SMN1 призводить до дегенерації альфа-мотонейронів, які розташовані в передніх рогах спинного мозку, що обумовлює прогресуючу м'язову денервацію, слабкість і атрофію скелетних м'язів з наступною втратою пацієнтом рухових функцій [3, 13].

Клінічно захворювання проявляється поступовим розвитком симетричних млявих парезів з атрофією поперечносмугастих та інших груп м'язів зі значним порушенням їх функцій [1, 2, 4, 5]. Поширеність СМА у світі становить 1–2 на 100 000 населення. Носієм даного захворювання є кожна 40-ва — 60-та людина. У середньому 1 з 11 000 дітей народжується зі СМА.

Важливо відмітити системність ураження мотонейронів спинного мозку, рухових ядер черепно-мозкових нервів, поперечносмугастих і дихальних м'язів, міокарда, кісткової і хрящової системи, кровоносних судин, внутрішніх органів [6, 7, 8, 15–22].

Білок SMN експресується у всіх еукаріотичних клітинах і є присутнім як у їх ядрах, так і в цитоплазмі. Білок SMN впливає на численні клітинні процеси, у тому числі:

- підтримку цитоскелета й гомеостазу клітин;
- утворення рибонуклеопроїну, сплайсинг матричної РНК (мРНК), транскрипцію і транспорт мРНК;
- виживанні клітин [7, 15, 21].

Якщо рівень білка SMN падає до критичного, спостерігаються розлади в роботі багатьох органів; більше того, надзвичайно низький рівень білка SMN призводить до загибелі ембріонів.

В експериментальних моделях СМА досліджували вплив низького рівня білка SMN у скелетній мускулатурі мишей шляхом вибіркового виснаження даного білка лише в цій тканині при інтактних мотонейронах. Визначено, що стійкий низький рівень білка SMN у м'язах призводив до порушень структури і функції м'язових фібрил [7, 8, 16].

У хворих зі СМА активно вивчалася роль білка SMN у розвитку серцево-судинних розладів. Так, у дослідженні Khaygullina et al. оцінювали функцію кардіоміоцитів у експериментальних і клінічних моделях в умовах дефіциту білка SMN. У SMN-дефіцитних мишей відмічались порушення функції серцево-судинної системи на ранній стадії захворювання, значне підвищення маркерів серцевої недостатності (натрійуретичний пептид тощо), помітне уповільнення релаксації кардіоміоцитів і засвоєння Ca^{2+} [7, 17]. Зниження рівня білка SMN у кардіоміоцитах пацієнтів також сповільнювало зворотне засвоєння кальцію, а відновлення цього рівня прискорило процес захвату кальцію. Клінічні наслідки таких порушень спостерігалися практично в усіх пацієнтів зі СМА. Зміни серцевої діяльності включали: розширений правий шлуночок,

передсердя й дефекти міжшлуночкової перегородки, гіпоплазію лівих відділів серця. Серед хворих з 1 копією гена SMN2 75 % пацієнтів мали серцеві вади, 50 % — певні структурні порушення серцевого розвитку. У пацієнтів зі СМА 2-го і 3-го типу часто виявлялися порушення серцевого ритму, ознаки збільшення передсердь і гіпертрофії шлуночків, ураження міокарда (у вигляді аномальних q-хвиль, зміни інтервалу ST на електрокардіограмі) [7, 18, 21].

Крім безпосереднього впливу на структуру і функції серцевого м'яза виявлені суттєві розлади судинної системи в немовлят зі СМА, зокрема низька перфузія дистального відділу кінцівок, у тому числі випадки дигітального некрозу дистальних фаланг [7, 12].

Вивчений вплив дефіциту білка SMN на функції кишечника, підшлункової залози, печінки й нирок [11].

У дослідженнях Bowerman et al. визначена важлива роль білка SMN у розвитку острівців підшлункової залози й метаболізмі глюкози. В експериментальних моделях показано, що дефіцит білка SMN пов'язаний з підвищеною кількістю й аномальною локалізацією глюкагонопродукуючих α -клітин і зменшенням кількості β -клітин, що виробляють інсулін в острівцях підшлункової залози та визначають підвищену печінкову чутливість до інсуліну й глюкагону. Ці дані пояснюють підвищений рівень глюкагону в крові при нормальному рівні інсуліну й розвиток кетоацидозу в пацієнтів зі СМА. У пацієнтів зі СМА 2-го і 3-го типу зареєстровані порушення толерантності до глюкози й випадки діабету, що потребували медикаментозного лікування [7, 8, 19, 21].

У пацієнтів зі СМА виявлялася підвищена схильність до дисліпідемії, холестеринемії і стеатозу печінки. За даними літератури, дисліпідемія зустрічається в 37 % дітей зі СМА. Зустрічається повідомлення про те, що порушення печінкових функцій виявляються першими в пацієнтів зі СМА [7, 8, 20].

Вважають, що гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, розлади моторики шлунково-кишкового тракту й травлення у хворих зі СМА пов'язані з аномалією іннервації гладкої мускулатури кишечника, його хронічною судинною недостатністю і зменшенням кількості ворсинок унаслідок дефіциту білка SMN [7, 8, 21].

Низький рівень білка SMN призводить до порушення стану нирок у пацієнтів зі СМА. У когортному дослідженні зразків нирок, взятих при автопсії в 13 дітей зі СМА 1-го типу, виявлені медулярні кальцифікати й знижений рівень білка SMN [7, 8, 22].

Білок SMN впливає на стан і щільність кісткової і хрящової тканини, взаємодіючи з факторами стимуляції остеокластів. Системність уражень при СМА виявляється також у формі ускладнень, таких як сколіози, деформації грудної клітки, пневмонії [9–12, 14]. Дихальна недостатність, що розвивається вна-

Таблиця 1. Класифікація спінальних м'язових атрофій за ступенем тяжкості (за Zerres)

Тип	Характеристика рухових функцій на момент дебюту	Середній вік дебюту хвороби
I	Пацієнт не може сидіти без підтримки	0–10 місяців
II	Пацієнт може сидіти без підтримки, однак не може ходити	0–18 місяців
IIIa	Пацієнт може ходити з підтримкою	3–30 місяців
IIIb	Пацієнт може ходити без підтримки	3–24 роки
IV	Пацієнт ходить без підтримки	3–54 роки

слідок низького респіраторного кліренсу, призводить до рекурентних респіраторних інфекцій. При СМА відбуваються не тільки рухові, але й бульбарні розлади, що обумовлюють порушення ковтання і значною мірою підвищують ризик аспірації в таких хворих.

Існують такі типи СМА:

— I тип хвороби (Вердніга — Гоффмана) — найбільш тяжкий, має місце в 60 % пацієнтів зі СМА. Характеризується раннім початком у віці дитини до 6 місяців, тяжким перебігом і завершується летально до 2 років. Швидкий розвиток проксимальних симетричних м'язових парезів, бульбарного синдрому, поява фібриляцій, втрата навиків моторного розвитку дитини, м'язова гіпотонія, слабкість міжреберних м'язів призводять до пароксизмального червеного дихання;

— II тип (хвороба Дубовіца) має більш пізній початок — у віці 6–18 місяців, відзначається менш тяжким перебігом. Симптоми симетричного м'язового проксимального парезу, бульбарного синдрому й дихальної недостатності розвиваються більш повільно й призводять до загибелі дитини в більш старшому віці;

— III тип (ювенільна форма Кугельберга — Веландера) дебютує у віці після 2 років. Перебіг більш доброякісний, нерідко супроводжується появою псевдогіпертрофії литкових м'язів;

— IV тип виявляється в дорослому віці й характеризується повільно прогресуючим перебігом протягом тривалого періоду часу.

Класифікація СМА за ступенем тяжкості (за Zerres) заснована на віці дебюту хвороби й досягнутих пацієнтом рухових навиках на момент дебюту СМА [4] (табл. 1).

З урахуванням особливостей перебігу СМА I типу тривалість життя дітей із даним типом захворювання в середньому становить [7]:

- до віку 8 місяців — 50–75 %;
- до віку 13 місяців — 50 %;
- до віку 21 місяць — 25 %.

На сьогодні стандарт надання допомоги дітям зі СМА включає мультидисциплінарний підхід із залученням до контролю перебігу захворювання різних фахівців, що є ключовим елементом у лікуванні пацієнтів зі СМА [7, 8, 10].

Згідно із сучасним стандартом, допомога дітям зі СМА передбачає:

— клінічне обстеження, що поряд з генетичним тестуванням, а саме призначенням мультиплексної лігазної ампліфікації ДНК-зондів (MLPA), кількісної полімеразної ланцюгової реакції (qPCR), секвенуванням наступного покоління (NGS), дозволяє підтвердити діагноз;

— респіраторну підтримку (навчання батьків щодо використання мішка Амбу, засоби для стимуляції в дитини відкашлювання, призначення мануальної фізіотерапії грудної клітки, використання неінвазивної вентиляції легень, за необхідності в умовах стаціонару — застосування ViPAP);

- контроль за харчуванням дитини;
- контроль за серцево-судинною, кістковою і хрящовою системами;
- реабілітацію: фізіотерапевтичні методи лікування і психологічну допомогу;
- ортопедичний догляд (профілактика і терапія контрактур, деформацій грудної клітки);
- фармакотерапію;
- екстрену й невідкладну допомогу;
- паліативну допомогу.

Надзвичайно важливими для пацієнтів зі СМА також є організація і проведення профілактичної імунізації від грипу.

Своєчасно призначене генетичне обстеження підтверджує клінічний діагноз СМА, забезпечує ранню діагностику й можливість адекватної терапії таким дітям.

З огляду на особливості патогенезу СМА сучасні терапевтичні стратегії для цього захворювання передбачають [7]:

— заміну гена SMN1 (шляхом застосування онасемногену), модифікацію сплайсингу м-РНК для збільшення рівня функціонального білка SMN (препарати нусинерсен і ридиплам) [7, 9, 23–25]. Особливістю препарату ридиплам є його здатність збільшувати рівень білка SMN як у центральній нервовій системі, так і в периферичних тканинах, з можливістю прийому даного препарату *per os*;

— нейропротекцію (шляхом призначення олесоксиму);

— прогнозоване зростання м'язової сили й покращення функції м'язів (шляхом призначення препарату піридостигмін і СК-2127107).

Проведені експериментальні й клінічні випробування препаратів нусинерсен і ридиплам, призначе-

них як хворобомодифікуюча терапія, дали позитивні результати: показали їх ефективність при лікуванні, зокрема, I типу СМА з дебютом хвороби в дітей віком до 6 місяців [7, 9, 23–25].

У результаті проведених досліджень лікування хворих зі СМА I типу зазначеними препаратами виявлено:

- зростання загальної тривалості життя пацієнтів;
- покращення моторних функцій і зменшення бульбарних порушень;
- зменшення частоти госпіталізації дітей зі СМА за ургентними показаннями.

Висновки

Надзвичайно важливою на сьогодні є обізнаність лікарів про необхідність своєчасного направлення дітей з підозрою на СМА в спеціалізовані центри для генетичного сканування.

Рання діагностика спінальної м'язової атрофії забезпечить виявлення й підтвердження діагнозу з метою надання своєчасної допомоги таким дітям.

Призначення терапії згідно із сучасними стандартами лікування суттєво збільшить тривалість і покращить якість життя хворих зі СМА.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Сухоносова О.Ю. Неврология раннего детского возраста. Киев: Заславский А.Ю., 2016. 288 с.
2. Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко О.С., Евтушенко И.С. Нейромышечные заболевания у детей. Донецк: Ноулидж, 2014. 218 с.
3. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики. Нервно-мышечные болезни. 2013. № 3. С. 27–30.
4. Мументалер М., Маттле М. Неврология / Пер. с нем. Под ред. Левина О.С. Москва: МЕДпресс-информ, 2007. 920 с.
5. Свистильник В.О., Коноплянко Т.В. Спадкові нервово-м'язові захворювання у дітей. Основи соціальної педіатрії. За ред. Мартинюка В.Ю. Т. 1. К.: ФОП Верес О.І., 2016. 480 с.
6. Anari J.B., Spiegel D.A., Baldwin K.D. Neuromuscular scoliosis and pelvic fixation in 2015: where do we stand? *World J. Orthop.* 2015. 6(8). 564–6.
7. Baranello G., Coratti G. Beyond motor function: A closer look into infants living with type I SMA. *The Satellite Symposium Spinal muscular atrophy: how treatment expectations are evolving across the disease spectrum. Proc. The 6th Congress of the European Academy of Neurology — Virtual.* 2020.
8. Finkel R.S., Bishop K.M., Nelson R.M. Spinal muscular atrophy type I. *J. Child Neurol.* 2017. 32(2). 155–60.
9. Finkel R.S., Chiriboga C.A., Vajsar J. et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open label, dose-escalation study. *Lancet.* 2016. 388(10063). 3017–26.
10. Lilien Ch. Transitioning from pediatric to adult care. *The Satellite Symposium Spinal muscular atrophy: how treatment expectations are evolving across the disease spectrum. Proc. The 6th Congress of the European Academy of Neurology — Virtual.* 2020.
11. Finkel R.S. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders.* 2017. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.
12. Rudnik Schoneborn S., Vogelgesang S. et al. Digital necroses and vascular thrombosis in severe spinal muscular atrophy. *Muscle nerve.* 2010. 42. 144–147.
13. Tsao C.Y. Spinal muscular atrophy. In the book Pedro Weisleder. *Manual of pediatric neurology.* New Jersey, London, Singapore: World scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 2012. 241.
14. Yoon W.W., Sedra F., Shah S. et al. Improvement of pulmonary function in children with early onset scoliosis using magnetic growth rods. *Spine.* 2014. 39(15). 1196–202.
15. Chaytow H. et al. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2018. 75. 3877–3894.
16. Kim J.K. et al. Muscle-specific SMN reduction reveals motor neuron-independent disease in spinal muscular atrophy models. *Clin. Invest.* 2020. 130(3). 1271–1287.
17. Khayrullina et al. SMN-deficiency disrupts SERCA2 expression and intracellular Ca²⁺ signaling in cardiomyocytes from SMA mice and patient-derived iPSCs *Skeletal Muscle.* 2020. 10. 16.
18. Wijngaarde et al. Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2017. 12. 67.
19. Bowerman et al. Defects in pancreatic development and glucose metabolism in SMN-depleted mice independent of canonical spinal muscular atrophy neuromuscular pathology. *Human Molecular Genetics.* 2014. Vol. 23. № 13. 3432–3444.
20. Deguise et al. Abnormal fatty acid metabolism is a core component of spinal muscular atrophy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019 Aug. 6(8). 1519–1532.
21. Simone C. et al. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? *Cell. Mol. Life Sci.* 2016. 73. 1003–1020.
22. Flávia et al. Impaired kidney structure and function in spinal muscular atrophy. *Neurol. Genet.* 2019. 5. e353.
23. Baranello G., Servais L., Day J. et al. FIREFISH Part 1: 1-year results on motor function in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) receiving risdiplam (RG7916) | Survival, ventilation and swallowing ability in infants with Type 1 SMA receiving risdiplam (RG7916) (1-year results). Presented at the International SMA Researcher Meeting in Anaheim, CA; June 27–30, 2019. CureSMA Oral Presentation.
24. Baranello G., Bloesflug-Tanguy O., Darras B. et al. FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). Presented at the World Muscle Society Virtual Congress; September 28 — October 2, 2020. WMS Poster.
25. Servais L., Baranello G., Masson R. et al. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). Presented at the Cure SMA Virtual Annual Conference; June 8–12, 2020. CureSMA Oral Presentation.

Отримано/Received 10.10.2020

Рецензовано/Revised 24.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2020 ■

Свистильник В.А.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Современные диагностические аспекты спинальных мышечных атрофий и стратегии терапии у детей

Резюме. В статье представлены современные данные об особенностях диагностики спинальных мышечных атрофий (СМА) у детей. Показано, что мутации гена выживаемости мотонейронов обуславливают недостаточный синтез соответствующего белка, что оказывается критичным для выживания мотонейронов и приводит к их дегенерации с развитием системных поражений в виде прогрессирующей мышечной слабости, мышечной гипотонии, атрофии мышц, проксимальных симметричных вялых парезов, потерей пациентом двигательных функций, развитием бульбарного синдрома, парадоксального брюшного дыхания, поражений сердечно-сосудистой, дыха-

тельной системы, костной ткани и внутренних органов. Таким образом, своевременно проведенное генетическое обследование подтверждает клинический диагноз СМА и обеспечивает раннюю диагностику и назначение адекватной терапии таким больным. Более того, лечение СМА согласно современным стандартам, в том числе с применением новых препаратов болезньюмодифицирующей терапии, способно замедлить прогрессирование и стабилизировать течение заболевания.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия; прогрессирующая мышечная слабость; болезньюмодифицирующая терапия

V.O. Svystilnyk

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Contemporary aspects of spinal muscular atrophy diagnosis and the treatment strategies in children

Abstract. The article presents up-to-date data on the peculiarities of the diagnosis of spinal muscular atrophy (SMA) in childhood. It has been shown that the progressive motor neurons degeneration in the spinal cord and brainstem resulting in system damage, such as progressive muscle weakness, hypotonia, muscles atrophy, developmental delay, bulbar syndrome, paradoxical breathing, heart, respiratory failure, damage to the bones and internal organs, is caused by survival of motor neuron 1 gene mutation, which codes for a full-length survival motor neuron protein necessary for motor neu-

rons. Consequently, genetic testing is important to confirm SMA diagnosis as early as possible to prescribe treatment for the patients in time. Moreover, prescribed SMA treatment according to contemporary standards using the new disease-modifying medicines have created a turning point in SMA management and it appeared to slow disease progression and prolong motor development and ability to walk compared to the known natural history.

Keywords: spinal muscular atrophy; progressive muscular weakness; disease-modifying therapy