

ЭКСПЕРТИЗА И РЕАБИЛИТАЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

В.А. Бондарь^{1,2}, И.В. Борисов³, М.М. Канарский³, Ю.Ю. Некрасова^{3,4}

СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ 1-го ТИПА: МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОСТИ

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (РНИМУ им. Н.И. Пирогова), Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)», Москва, Российская Федерация

Развитие медицинских технологий привело к увеличению выживаемости пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА). В свою очередь, используемые для лечения СМА препараты имеют высокую стоимость, что ограничивает их доступность у детей. Этот факт поставил перед естественнонаучным сообществом новые проблемы. В настоящий момент ведутся клинические исследования эффективности препаратов для лечения СМА различных типов. Клинические формы заболевания сгруппированы в 5 подтипов в зависимости от тяжести течения и возраста дебюта болезни. Спинально-мышечная атрофия 1-го типа, или болезнь Верднига–Гоффмана, является наиболее распространенной — на её долю приходится до 60% всех случаев заболевания. Получены первые положительные результаты клинических исследований двух потенциально новых и эффективных препаратов — Золгенсма и Рисдиплам. Несмотря на это, малодоступность лечения СМА создаёт серьёзную междисциплинарную проблему на государственном уровне, включающую медико-социальную реабилитацию, что важно понимать при планировании медицинской помощи.

Ключевые слова: СМА, спинальная мышечная атрофия, лечение, диагностика, медико-социальная реабилитация, Спинраза, Золгенсма, Рисдиплам.

Для цитирования: Бондарь В.А., Борисов И.В., Канарский М.М., Некрасова Ю.Ю. Спинальная мышечная атрофия 1-го типа: медико-социальная проблема современности. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2020;23(2):4-7. DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER34221>

Для корреспонденции: Бондарь Валерия Александровна, ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Россия, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, e-mail: bondva23@gmail.com

V.A. Bondar^{1,2}, I.V. Borisov³, M.M. Kanarskii³, Y.Y. Nekrasova^{3,4}

SPINAL MUSCULAR ATROPHY TYPE 1: CURRENT STATUS OF THE ISSUE

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNRMU), Moscow, Russian Federation

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (D. Rogachev NMRCPHOI), Moscow, Russian Federation

³ Federal Scientific Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation (FNKC RR), Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow Aviation Institute (National Research University), Moscow, Russian Federation

The development of medical technologies has led to an increase in the survival of patients with spinal muscular atrophy (SMA). In turn, these drugs have a high cost, which limits their availability for children with SMA. This fact posed new challenges for the science community. Currently, clinical trials of the effectiveness of drugs for the treatment of various types of spinal muscular atrophy are underway. Clinical forms of SMA are grouped into 5 subtypes depending on the severity of the disease and the age of onset of the disease. Type 1 spinal muscular atrophy, or Werdnig-Hoffmann disease, is the most common, accounting for 60% of all cases of the disease. The first positive results of clinical trials of two potentially new and effective drugs — Zolgensma and Risdiplam were published recently. Despite this, the inaccessibility of treatment of spinal muscular atrophy creates a serious interdisciplinary problem at the state level, including medical and social rehabilitation, which is important to understand when planning medical care.

Key words: SMA, spinal muscular atrophy, treatment, diagnosis, medical and social rehabilitation, Spinraza, Zolgensma, Risdiplam.

For citation: Bondar VA, Borisov IV, Kanarskii MM, Nekrasova YY. Spinal muscular atrophy type 1: current status of the issue. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2020;23(2):4-7. DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER34221>

For correspondence: Valeriya A. Bondar, pediatric resident, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: bondva23@gmail.com

Received 25.07.2020

Accepted 16.10.2020

Спинальная мышечная атрофия: краткая характеристика наследственной патологии

Термин «спинальная мышечная атрофия» (СМА) включает группу наследственных заболеваний нервной системы, характеризующихся дегенерацией двигательных нейронов в спинном мозге, преимущественно с аутосомно-рецессивным типом наследования [1, 2]. По данным статистических исследований, СМА выявляется с частотой 1 на 6000–10 000 живых новорождённых [3]. Причиной СМА является мутация в 2 почти идентичных копиях гена *SMN* (*SMN1* или *SMN2*), которые локализованы на длинном плече 5-й хромосомы (локус 5q13). Примерно в 95% случаев заболевание является результатом делеции или мутации в гене *SMN1* (survival motor neuron 1) [4].

Цель исследования — изучение клинических проявлений, диагностики и методов лечения спинальной мышечной атрофии 1-го типа.

В рамках подготовки публикации было проведено изучение литературных источников, посвящённых СМА 1-го типа, в частности диагностики и лечения заболевания. Исследование выполнено на основе открытых информационных данных, представленных в сети Интернет, включая статьи зарубежных и отечественных авторов.

Клиническая картина

Клинические формы СМА сгруппированы в 5 подтипов в зависимости от тяжести заболевания и возраста дебюта болезни. Спинально-мышечная атрофия 1-го типа, или болезнь Верднига–Гоффмана, является наиболее распространённой — на её долю приходится 60% всех случаев заболевания [5].

Дебют СМА 1-го типа приходится на первые месяцы после рождения (от 0 до 6 мес). Характерным клиническим симптомом заболевания является генерализованная мышечная слабость преимущественно с симметричным вовлечением проксимальных групп мышц. Дети со СМА 1-го типа не приобретают двигательных навыков, характерных для своего возраста, например способности сидеть без поддержки. Несмотря на то, что диафрагма не вовлекается в патологический процесс, дыхательная недостаточность является одним из главных осложнений СМА [3, 6]. К клиническим проявлениям заболевания относятся также слабый крик и кашель, затруднённое глотание и выделение слюны, гастроэзофагеальный рефлюкс, дыхательная недостаточность, гипотония, контрактуры суставов, снижение/отсутствие сухожильных рефлексов, запоры, задержка набора веса [6–8].

Глубокая мышечная гипотония может проявляться синдромом «тряпичной куклы» или характерной «позой лягушки». Слабость межрёберных мышц приводит к нарушению подвижности грудной клетки, а также к формированию её колоколообразной формы. По мере ослабления мышц языка и глотки дети подвергаются риску аспирации. Несмотря на все вышеперечисленные симптомы, когнитивных расстройств у пациентов со СМА 1-го типа не наблюдается [6, 9, 10].

Диагностика

Диагностика СМА 1-го типа основывается на молекулярно-генетическом тестировании. В случаях когда присутствует одна или более копий гена *SMN1*, или генетическое тестирование дало отрицательный результат, следует выполнить полное секвенирование *SMN1* с целью поиска других мутаций. Количество копий гена *SMN2* коррелирует с тяжестью заболевания: меньшее количество копий связано с более тяжёлым течением. В настоящее время доступны также пренатальный скрининг и тестирование на носительство мутаций [4, 6, 11–13].

Пациенты со СМА требуют междисциплинарного подхода к лечению респираторных, гастроэнтерологических, ортопедических и психосоциальных проблем. Внедрение стандартов оказания медицинской помощи таким больным сильно варьирует и зависит от культурных особенностей и социально-экономических факторов [14, 15]. Благодаря достижениям в научной сфере не так давно была опубликована обновлённая версия рекомендаций по диагностике СМА и уходу за пациентами [11, 16].

Как упоминалось ранее, причиной заболевания являются делеции или мутации гена, кодирующего белок выживания двигательных нейронов 1 (*SMN1*). У человека имеется паралогичная копия гена *SMN1* — *SMN2*: этот ген отличается от *SMN1* несколькими нуклеотидами, один из которых ослабляет сайт сплайсинга для экзона 7, что приводит к делеции экзона 7 и синтезу укороченного, быстро деградирующего белка [17]. Для связывания с определённой последовательностью в интроне 7 гена *SMN1* и двух пре-мРНК, включения экзона 7 в транскрипт и усиления продукции белка *SMN* был разработан препарат нусинерсен (Спинраза), полностью 2'-МОЕ-модифицированный олигонуклеотид [18, 19].

Лечение и прогноз

Спинраза — это первый в мире препарат для лечения СМА. Препарат увеличивает производство белка *SMN* из «резервного» гена *SMN2* с использованием антисмысловых олигонуклеотидов. При регулярной терапии нусинерсен приостанавливает развитие СМА и стабилизирует состояние больного. Чем раньше пациент начинает приём препарата, тем более благоприятным может быть прогноз [20, 21].

Спинраза выпускается в дозировке 12 мг на 5 мл для интратекального введения (непосредственно в спинномозговую жидкость) и одобрен для всех возрастов и типов СМА без каких-либо ограничений. Существует разница между его введением в первый год применения и последующие годы. В первый год необходимо сделать 6 инъекций: 3 дозы с 14-дневным интервалом, 1 дозу спустя 30 дней и далее — 1 раз в 4 мес. Впоследствии препарат нужно будет применять постоянно в течение всей жизни каждые 4 мес [21]. В 2019 г. препарат был официально зарегистрирован в России. В апреле 2020 г. подана заявка о включении нусинерсена (Спинразы) в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [21].

Таблица 1

Препараты, используемые для лечения спинальной мышечной атрофии

Название препарата	Компания	Регистрация FDA (США)	Регистрация в России	Цена за инъекцию, \$	Кратность
Спинраза (Nusinersen)	Biogen	12.2016	16.04.2019	125 000	6 инъекций в первый год, далее по 3 инъекции в год
Золгенсма (AVXS-101)	Novartis	05.2019	Планируется подача документов в 2020 г.	2 215 000	1 инъекция
Рисдиплам (RG7916)	Roche	Поданы документы на регистрацию в ноябре 2019 г.	Подача документов на регистрацию заявлена производителем на I кв-л 2020 г.	Нет данных	Нет информации

Помимо нусинерсена, клинические исследования проходят новые препараты компаний Novartis и Roche — Золгенсма и Рисдиплам, не зарегистрированные на территории Российской Федерации, подача документов на которые запланирована на 2020 г. В настоящий момент Золгенсма зарегистрирована в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). Терапевтический курс данного препарата состоит из одной инъекции, вводимой внутривенно (табл. 1) [21, 22].

Представленные препараты имеют разные механизмы действия: в отличие от нусинерсена препарат Золгенсма создан на основе аденоассоциированного вирусного вектора, который доставляет полностью функциональную копию гена *SMN* в организм человека, за счёт чего не требуется повторного введения. Рисдиплам модифицирует сплайсинг гена *SMN2*, увеличивая экспрессию полноразмерных функциональных белков (табл. 2) [21, 22].

Заключение

Дорогостоящее и тем самым малодоступное лечение больных СМА — сложная социальная, медицинская и государственная проблема. Без лечения пациенты постепенно теряют способность ходить, управлять телом, самостоятельно сидеть, питаться,

глотать и, наконец, дышать. Коварность заболевания заключается и в том, что оно может манифестировать в различном возрасте, чаще всего в детском (до 2 лет, что характерно для СМА 1-го и 2-го типов). При СМА 3-го типа характерные проявления, такие как задержка моторного развития и набор веса, слабый кашель, тремор рук, контрактуры, сколиоз и деформации грудной клетки, могут развиваться в возрасте старше 18 мес; СМА 4-го типа проявляется в подростковом и взрослом возрасте с прогрессирующей проксимальной мышечной слабостью, снижением сухожильных рефлексов, фасцикуляциями. Последние два типа СМА позволяют прожить десятилетия с различной степенью проявлений мышечной атрофии. Таким больным необходима как поддержка путём эффективной лекарственной терапии, так и в виде медико-социальной реабилитации, что важно понимать при планировании медицинской помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Таблица 2

Механизм действия, эффективность и побочные эффекты препаратов

Название препарата	Механизм действия	Эффективность	Побочные эффекты
Спинраза (Nusinersen)	Увеличивает производство белка <i>SMN</i> из «резервного» гена <i>SMN2</i> с использованием антисмысловых олигонуклеотидов	41% младенцев, включённых в исследование и получавших Спинразу, достигли нормативных вех моторного развития на этапе шестимесячного промежуточного анализа	Головная боль, рвота, боль в спине
Золгенсма (AVXS-101)	Генная терапия: на основе аденоассоциированного вирусного вектора доставляет полностью функциональную копию гена <i>SMN</i> в организм ребенка	У 36 пациентов, включённых в исследование, были зафиксированы значительные улучшения показателей моторного развития, в частности контроль положения головы и способность сидеть без поддержки	Рвота, повышение аминотрансфераз, тромбоцитопения, нарушение функций печени до тяжёлого поражения
Рисдиплам (RG7916)	Модификатор сплайсинга гена <i>SMN2</i> , увеличивающий экспрессию полноразмерных функциональных белков	У 90% детей на 182-й день приёма отмечались антигравитационные движения, способность держать голову, переворачиваться, сидеть	Отсутствуют

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment in spinal muscular atrophy: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1153-1161. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S172291>.
2. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(3):743-766. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.010>.
3. Farrar MA, Kiernan MC. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics.* 2014;12(2):290-302. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0314-x>.
4. Verhaart IE, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>.
5. Rao VK, Kapp D, Schroth M. Gene therapy for spinal muscular atrophy: an emerging treatment option for a devastating disease. *J Manage Care Spec Pharm.* 2018;24(12a Suppl):3-16. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.12-a.s3>.
6. Селиверстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения // *Нервные болезни.* — 2015. — №3. — С. 9–17. [Seliverstov YuA, Klyushnikov SA, Illarioshkin SN. Spinal'nye myshechnye atrofi: ponyatie, differentsial'naya diagnostika, perspektivy lecheniya. *Nervnye bolezni.* 2015;(3):9-17. (In Russ.)]
7. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33(4):831-846. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>.
8. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014;83(9):810-817. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000741>.
9. Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 1994;4(5-6):497-502. [https://doi.org/10.1016/0960-8966\(94\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0960-8966(94)90090-6).
10. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol.* 1995;52(5):518-523. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540290108025>.
11. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al.; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):103-115. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>.
12. Cusó I, Barceló MJ, Rojas-García R, et al. SMN2 copy number predicts acute or chronic spinal muscular atrophy but does not account for intrafamilial variability in siblings. *J Neurol.* 2006;253:21-25. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0912-y>.
13. Prior TW, Krainer AR, Hua Y, et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *Am J Hum Genet.* 2009;85(3):408-413. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.08.002>.
14. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1027-1049. <https://doi.org/10.1177/0883073807305788>.
15. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy—new phenotypes, new challenges, new implications for care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1-13. <https://doi.org/10.3233/JND-190424>.
16. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(3):197-207. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>.
17. Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet.* 1997;16(3):265-269. <https://doi.org/10.1038/ng0797-265>.
18. Hua Y, Sahashi K, Hung G, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev.* 2010;24(15):1634-1644. <https://doi.org/10.1101/gad.1941310>.
19. Bennett CF, Baker BF, Pham N, et al. Pharmacology of antisense drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2017;57:81-105. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010716-104846>.
20. Li Q. Nusinersen as a therapeutic agent for spinal muscular atrophy. *Yonsei Med J.* 2020;61(4):273-283. <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.4.273>.
21. Клинические исследования и лекарства [интернет]. — СМАСемьи, 2020. [SMAFamily. Clinical trials and treatment. (In Russ.)]. Доступно по: <https://f-sma.ru/>. Ссылка активна на 03.03.2020.
22. Study of Nusinersen (BIB058) in participants with spinal muscular atrophy (DEVOTE). ClinicalTrials.gov; 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04089566>.

Поступила 25.07.2020

Принята к печати 16.10.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор, ответственный за переписку:

Бондарь Валерия Александровна [Valeriya A. Bondar]; адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1 [address: 1, Samory Mashela street, Moscow 117997, Russia]; e-mail: bondva23@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3244-463X>

Соавторы:

Борисов Илья Владимирович [Ilya V. Borisov]; e-mail: realzel@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5707-118X>

Канарский Михаил Михайлович [Mikhail M. Kanarskii]; e-mail: kanarmm@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7635-1048>

Некрасова Юлия Юрьевна, к.тех.н. [Julia Yu. Nekrasova, PhD]; e-mail: nekrasova84@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4435-8501>