

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-28-36



Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q в Республике Северная Осетия – Алания: популяционно-генетические особенности, проблемы диагностики и перспективы лечения

И.С. Тебиева^{1,2}, А.Ф. Муртазина³, С.Б. Артемьева⁴, Ю.В. Габисова², Р.А. Зинченко^{3,5}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, Республика Северная Осетия – Алания, 362007 Владикавказ, ул. Пушкинская, 40;

²Медико-генетическая консультация ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания; Россия, Республика Северная Осетия – Алания, 362003 Владикавказ, ул. Барбашова, 33;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

⁵ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко»; Россия, 105064 Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1

Контакты: Инна Сосланбековна Тебиева tebinna@mail.ru

Представлен анализ структуры спинальной мышечной атрофии 5q в Республике Северная Осетия – Алания, описаны молекулярно-генетические и популяционные характеристики данной патологии в регионе. Число новорожденных за период 2000–2020 гг. составило 195 954 ребенка, распространенность спинальной мышечной атрофии 5q составила 1:24 494, или 4,08 на 100 тыс. новорожденных, что несколько ниже, чем в других популяциях РФ и мира. Приводятся примеры промежуточной оценки эффективности лечения 3 пациентов. В 2 случаях применялась генозаместительная терапия, а в 3-м – комбинированная патогенетическая и генозаместительная терапия. Ни у одного пациента при наблюдении в динамике не было зарегистрировано клинически значимого уменьшения оценки по шкале CHOP INTEND относительно исходного уровня. Положительный терапевтический эффект отмечен как на фоне лечения нусинерсеном, так и после введения онасемноген абепарвока. Приведенные клинические наблюдения демонстрируют необходимость раннего выявления и начала лечения антисмысловыми олигонуклеотидами и/или генозаместительной терапией, что возможно только при включении спинальной мышечной атрофии 5q в программу неонатального скрининга.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, антисмысловые олигонуклеотиды, генозаместительная терапия

Для цитирования: Тебиева И.С., Муртазина А.Ф., Артемьева С.Б. и др. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q в Республике Северная Осетия – Алания: популяционно-генетические особенности, проблемы диагностики и перспективы лечения. Нервно-мышечные болезни 2022;12(2):28–36. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-28-36.

Proximal spinal muscular atrophy 5q in the Republic of North Ossetia – Alania: population-genetic features, diagnostic problems and treatment prospects

I.S. Tebieva^{1,2}, A.F. Murtazina³, S.B. Artemieva⁴, Yu. V. Gabisova², R.A. Zinchenko^{3,5}

¹North-Ossetian State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 40 Pushkinskaya St., Vladikavkaz 362007, Republic of North Ossetia – Alania, Russia;

²Medical-Genetic Consultation of Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Republic of North Ossetia – Alania; 33 Barbashova St., Vladikavkaz 362003, Republic of North Ossetia – Alania, Russia;

³Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁴Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University;
2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

⁵National Research Institute of Public Health; build. 1, 12, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russia

Contacts: Inna Soslanbekovna Tebieva tebinna@mail.ru

This study presents the structure and population data of spinal muscular atrophy 5q in the Republic of North Ossetia – Alania. The number of newborns for the period 2000–2020 was 195 954, and the prevalence of spinal muscular atrophy 5q among newborns was 1:24 494, or 4.08 per 100.000. That corresponds to data on other populations of the Russian Federation and the world. We also describe intermediate results of the clinical efficacy of treatment of three spinal muscular atrophy 5q patients. Gene replacement therapy was used in two cases and combined pathogenetic and gene replacement therapy was used in the third case. No clinically significant decrease in the CHOP INTEND score from the baseline level was found in any patient during follow-up. Clinical improvement was noted both during treatment with nusinersen and after administration of onasemnogene abeparovector. Described clinical cases demonstrate the importance of early diagnosis and initiation of antisense oligonucleotide and/or gene replacement therapy, which is possible only when spinal muscular atrophy 5q is included in the neonatal screening program.

Key words: spinal muscular atrophy, antisense oligonucleotide therapy, gene replacement therapy

For citation: Tebieva I.S., Murtazina A.F., Artemieva S.B. et al. Proximal spinal muscular atrophy 5q in the Republic of North Ossetia – Alania: population-genetic features, diagnostic problems and treatment prospects. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(2):28–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-28-36.

Введение

Спинальные мышечные атрофии (СМА) — клинически и генетически гетерогенная группа тяжелых наследственных нервно-мышечных болезней. Самым распространенным вариантом проксимальной СМА является спинальная мышечная атрофия 5q (СМА 5q), на долю которой приходится до 85 % случаев СМА. СМА 5q — болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся стремительной преждевременной гибелью α-мотонейронов передних рогов спинного мозга [1–3].

Распространенность СМА 5q среди новорожденных в разных странах варьирует от 1:6000 до 1:11 000 [1, 4]. Данные о распространенности СМА 5q среди новорожденных в РФ отсутствуют. Частота носительства в среднем составляет 1/40–1/50 [2, 3]. По данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, частота носительства мутации в гене *SMN1* в России составляет 1 случай на 36 человек, расчетная частота заболевания новорожденных — 1:5184 [5].

Выделяют несколько типов проксимальной СМА 5q в зависимости от возраста дебюта и максимально возможных двигательных навыков [1, 4, 6]:

- СМА 5q типа 0, или врожденная СМА 5q, — самая тяжелая форма болезни с внутриутробной манифестацией: двигательная активность у новорожденных практически отсутствует;
- СМА 5q типа I (болезнь Верднига–Гоффмана): дебют в первые 6 мес, отмечаются выраженная проксимальная мышечная слабость, задержка моторного развития, ребенок не может сидеть без поддержки;
- СМА 5q типа II (болезнь Дубовица): манифестирует в возрасте 6–18 мес, течение менее тяжелое,

дети могут сидеть, но не могут ходить самостоятельно. Около 70 % пациентов доживают до 25 лет, остальные погибают в подростковом возрасте от дыхательной недостаточности;

- СМА 5q типа III (болезнь Кугельберга–Веландер): манифестирует в возрасте от 18 мес до 18 лет и в юношеском возрасте. Больные СМА 5q типа III могут самостоятельно передвигаться до определенного возраста, в последующем утрачивая эту способность;
- СМА 5q типа IV: дебют в возрасте старше 18 лет, больные способны передвигаться самостоятельно, дыхательные нарушения в большей части случаев не развиваются.

Развитие проксимальной СМА 5q обусловлено мутациями в гене *SMN1*, кодирующем белок выживаемости мотонейронов SMN [7]. Ген *SMN1* картирован на хромосоме 5 в локусе 5q12.2–q13.3 и имеет паралогичную копию — ген *SMN2*. У 95 % больных выявляется гомозиготная делеция гена *SMN1*, остальные 5 % являются компаунд-гетерозиготами по делеции 1 копии гена *SMN1* и точковой мутации в другом аллеле. Ген *SMN1* и его паралогичная копия *SMN2* характеризуются высокой гомологичностью [7]. Они состоят из 9 экзонов, при этом различаются всего лишь 5 нуклеотидами. У здоровых людей большая часть полноразмерного белка SMN кодируется геном *SMN1*. Только 10–25 % образующихся транскриптов гена *SMN2* приводят к синтезу полноразмерного белка SMN. Остальные транскрипты гена *SMN2* нефункциональны за счет выпадения 7-го экзона при сплайсинге пре-мРНК [1, 8]. Клинико-генетические корреляции выявили связь тяжести течения болезни с числом копий гена *SMN2*: чем больше копий гена *SMN2*, тем больше образуется полноразмерного белка SMN и тем легче протекает заболевание [8].

Диагностика СМА 5q основывается на особенностях клинических проявлений, типичных признаках поражения передних рогов спинного мозга при проведении электромиографического исследования. С целью молекулярно-генетического подтверждения диагноза проводится анализ наличия экзона 7 генов *SMN1* и *SMN2* или определение числа копий генов *SMN1* и *SMN2*. При обнаружении гетерозиготного носительства делеции гена *SMN1* у пациента с клинической картиной СМА рекомендуется поиск точечной мутации на 2-м аллеле гена *SMN1* с помощью секвенирования последовательности гена.

До недавнего времени практически все пациенты со СМА 5q типа I погибали, не доживая до 2-летнего возраста, в связи с отсутствием патогенетического или этиотропного лечения болезни. В настоящее время в мире в клинической практике применяются 2 лекарственных препарата для патогенетической терапии и 1 препарат для генозаместительной терапии, одобренные Администрацией по продуктам питания и лекарствам США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарствам (The European Medicine Agency, EMA). В России на сегодняшний день зарегистрированы все 3 препарата. Их терапевтический эффект достигается благодаря одному из следующих подходов:

- применение антисмыслового олигонуклеотида с целью включения 7-го экзона в транскрипт гена *SMN2*, вследствие чего образуется больше полно-размерного белка SMN (нусинерсен, назначается пожизненно, вводится ежеквартально интратекально) [9];
- применение малых молекул для модификации сплайсинга пре-мРНК с гена *SMN2*, что приводит к увеличению экспрессии полноразмерного функционального белка SMN (рисдиплам, применяется перорально, назначается пожизненно) [10];
- введение в организм функционирующей копии гена *SMN1* с помощью вирусного вектора (оносемноген абепарвовек, вводится внутривенно, в настоящее время однократно, вопрос кратности введения обсуждается) [11].

Цель настоящего исследования — изучение структуры СМА 5q в Республике Северная Осетия — Алания, выявление возможных молекулярно-генетических и популяционных особенностей данной патологии в регионе и промежуточная оценка эффективности лечения 3 пациентов с применением генозаместительного лечения в 2 случаях и комбинированной патогенетической и генозаместительной терапии в 1 случае.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов со СМА 5q, чей диагноз был установлен в Медико-генетической консультации ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минис-

терства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания за период с 2000 по 2020 г. Изучены данные соматического и неврологического статуса 3 пациентов со СМА 5q, получивших генозаместительную терапию. Проанализирована информация по переносимости проводившегося патогенетического лечения. Проведена оценка эффективности и безопасности терапии.

Оценка эффективности терапии осуществлялась путем оценки двигательного статуса больного исходно и в динамике по клиническим шкалам оценки двигательных функций (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CHOP INTEND) [12] и двигательного развития (Hammersmith Infant Neurological Examination, HINE) [13].

Результаты

В Медико-генетической консультации ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания в период с 2000 по 2020 г. выявлено 8 пациентов со СМА 5q из 6 семей осетинской национальности и 1 семьи, где отец осетин, а мать русская (семья проживает в другом регионе). Число новорожденных за период 2000—2020 гг. составило 195 954 ребенка, распространенность болезни — 1:24 494, или 4,08 на 100 тыс. новорожденных, что несколько ниже, чем в других популяциях РФ и мира [5].

Данные о пациентах со СМА 5q представлены в табл. 1. В 5 случаях была выявлена СМА 5q типа I, из них 4 пациента скончались в возрасте до 2 лет. У 3 пациентов диагностирована СМА 5q типа II.

Диагноз СМА был подтвержден молекулярно-генетическими методами в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

Введение оносемноген абепарвовек осуществлялось на базе Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России) в соответствии с рекомендациями, указанными в инструкции по применению препарата [11, 14].

Клиническое наблюдение 1

Пробанд-девочка впервые поступила в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России в возрасте 18 мес с жалобами на мышечную слабость, задержку развития. Из анамнеза известно, что ребенок от 2-й беременности, протекавшей благоприятно, от 2-х срочных родов. Масса тела при рождении составила 3140 г, оценка по шкале Апгар — 10 баллов. На первых месяцах жизни психомоторное

Таблица 1. Данные о пациентах со спинальной мышечной атрофией 5q
Table 1. Data on patients with spinal muscular atrophy 5q

№ семьи No. of family	№ пациента No. of patient	Год рождения Year of birth	Национальность родителей Nationality of parents	Тип спинальной мышечной атрофии 5q Type of spinal muscular atrophy 5q	Возраст постановки диагноза, мес Age of diagnosis, months	Исход/катамнез Outcome/catamnesis	Дополнительная информация Additional data
1	1	2005	Осетины Ossetians	I	6	Умер в возрасте 1 года 10 мес Death at the age of 1 year 10 months	После пренатальной диагностики в семье родилось 2 здоровых детей Due to the prenatal diagnosis, two healthy children were born in the family
2	2	2005	Осетины Ossetians	II	4	Ребенок инвалид детства Disabled child	Родители и старший брат пробанда являются гетерозиготными носителями делеции в гене <i>SMN1</i> The parents and older brother are heterozygous carriers of deletion in the <i>SMN1</i> gene
3	3	2006	Осетины Ossetians	I	4	Умер в возрасте 10 мес Death at the age of 10 months	После пренатальной диагностики в семье родилось 2 здоровых детей Due to the prenatal diagnosis, two healthy children were born in the family
4	4	2010	Осетины Ossetians	I	2	Умер в возрасте 3 мес Death at the age of 3 months	Родители и старший брат пробанда являются гетерозиготными носителями делеции в гене <i>SMN1</i> The parents and older brother are heterozygous carriers of deletion in the <i>SMN1</i> gene
5	5	2015	Осетины Ossetians	II	4	Умер в возрасте 10 мес Death at the age of 10 months	—
6	6	2018	Осетины Ossetians	II	18	Введение препарата онасемноген абепарвекс в возрасте 2 лет Onasemnogene abeparvovec at the age of 2 years	Клинические наблюдения 1 и 2. Родители являются гетерозиготными носителями делеции в гене <i>SMN1</i> . Являются родственниками в IV поколении с семьей № 1 Clinical cases 1 and 2. The parents are heterozygous carriers of deletion in the <i>SMN1</i> gene; they are also relatives in the fourth generation with the first family
	7	2020			3	Введение препарата онасемноген абепарвекс в возрасте 1 года Onasemnogene abeparvovec at the age of 1 year	
7	8	201	Осетин/русская Ossetian/Russian	I	5	Пятикратное введение нусинерсена с возраста 8 мес, затем препарата онасемноген абепарвекс в возрасте 1 год 4 мес Nusinersen from the age of 8 month, onasemnogene abeparvovec at the age of 1 year 4 months	Клиническое наблюдение 3. Родители являются гетерозиготными носителями делеции в гене <i>SMN1</i> Clinical case 3. The parents are heterozygous carriers of deletion in the <i>SMN1</i> gene

развитие по возрасту. Голову держит с 2 мес, стала переворачиваться в 5 мес, самостоятельно села в 8 мес, ходила у опоры с 9–10 мес. Первые признаки болезни в виде развития мышечной слабости в ногах возникли в возрасте 9 мес. В возрасте 1 года 4 мес была заподозрена СМА 5q, проведено молекулярно-генетическое исследование. Выявлена делеция 7–8-го экзонов гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Число копий экзонов 7–8 гена *SMN2*–3. Из семейного анамнеза известно, что девочка имеет старшего брата 7 лет (здоров) и младшего брата, который имеет схожие клинические признаки болезни.

В июне 2020 г. в возрасте 1 года 11 мес девочка повторно госпитализирована в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. На момент осмотра ребенок в сознании, вступает в контакт, эмоциональна, обращенную речь понимает, произносит отдельные слова, словосочетания из 2 слов, интеллект по возрасту. Черепные нервы без особенностей. Рефлекторно-двигательная сфера: голову держит удовлетворительно, повороты в стороны контролирует, из положения лежа на животе и на спине голову не поднимает, наклоненную голову поднимает. При тракции группируется, голову поднимает. Нарушение осанки по типу кифосколиоза. Лежа на спине, поднимает ручки, отрывает от кушетки локти, плечи, стопы, поднимает ножки до головы. Поворачивается со спины на живот в обе стороны. Самостоятельно не садится, но может сидеть у опоры. Не ползает, стоит несколько минут у опоры со значительной рекурвацией в коленных суставах, не ходит, на четвереньки не встает. Эквино-вальгусная деформация стоп. Пассивные движения во всех суставах в полном объеме, отмечают рекурвация крупных суставов рук, гипермобильность мелких суставов кистей и стоп. Мышечный тонус мышц конечностей снижен. Сила проксимальных и дистальных мышц верхних и нижних конечностей снижена до 3 баллов. Сухожильные рефлексы не вызываются. Чувствительность ориентировочно не нарушена. За игрушкой тянется без интенции. Тазовые функции не нарушены. Пирамидных симптомов нет. Оценки по шкалам на момент осмотра (18.06.2020): CHOP INTEND – 23 балла, HINE – 19 баллов.

На основании клинико-анамнестических данных и результатов медико-генетического обследования выставлен диагноз СМА 5q типа II. Также у девочки выявлены аневризма межпредсердной перегородки, двусторонний подвывих головок бедренных костей.

30 июня 2020 г. осуществлено введение онасемноген абепаровека однократно внутривенно (в/в) через инфузомат в течение часа в индивидуальной расчетной дозе: в/в капельно 55,5 мл/ч (утром). Источник финансирования – благотворительность. Также девочка получала преднизолон ежедневно per os в дозе 10 мг. Отмечалось повышение активности ферментов печени на 1-й и 4-й неделях в 3 раза относительно нормы, через 4 мес рекомендована постепенная отмена преднизолона. Через 6 мес на фоне острой респираторной вирусной инфекции вновь

наблюдалось повышение активности ферментов до 3 раз, что потребовало возобновления приема кортикостероидов в течение 1 мес.

Через 7 мес от начала терапии оценки по шкалам составили: CHOP INTEND – 64 балла, HINE – 18 баллов (табл. 2).

Клиническое наблюдение 2

Мальчик 8 мес поступил в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева с жалобами на сниженный тонус в ногах и замедление в приобретении двигательных навыков. Из анамнеза известно, что ребенок от 3-й беременности, протекавшей без особенностей. Масса тела при рождении – 4000 г, длина тела – 54 см, оценка по шкале Апгар – 10 баллов. В первые полгода жизни родители заметили, что ребенок самостоятельно не переворачивается, не садится, отсутствует опора на ноги. Ранее у старшей сестры была диагностирована СМА 5q. С учетом семейного анамнеза и задержки моторного развития пробанду проведено молекулярно-генетическое исследование, в результате которого выявлена делеция 7–8-го экзонов гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Количество копий *SMN2* не исследовалось.

При осмотре пробанда выявлено: ребенок в сознании, в контакт вступает, обращенную речь понимает по возрасту. Речь – гуление, лепет. Черепные нервы без особенностей. Жует, глотает самостоятельно. Рефлекторно-двигательная сфера: голову удерживает, наклоненную голову поднимает. При тракции группируется, но голова поднимается с отставанием. Самостоятельно не переворачивается, не садится, но может сидеть с поддержкой, не ползает, не стоит, не ходит, на четвереньки не встает. Опора на ноги отсутствует. Эквино-вальгусная деформация стоп. Тугоподвижность в коленных и голеностопных суставах. В руках пассивные движения в полном объеме. Мышечный тонус снижен. Сила мышц рук снижена до 3 баллов, мышц ног – до 2 баллов. Сухожильные рефлексы не вызываются. Чувствительность ориентировочно не нарушена. За игрушкой тянется с интенцией. Отмечается тремор пальцев рук. Тазовые функции не нарушены. Пирамидных знаков нет. Оценки по клиническим шкалам (13.08.2020): CHOP INTEND – 52 балла, HINE – 7 баллов.

На основании клинико-анамнестических данных ребенку выставлен диагноз СМА 5q типа I. Также при дополнительном обследовании выявлены открытое овальное окно 2,0 мм с левосторонним сбросом крови и неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

3 сентября 2020 г. осуществлено внутривенное введение онасемноген абепаровека однократно через инфузомат в течение часа в индивидуальной расчетной дозе: в/в капельно 42,5 мл/ч (утром). Источник финансирования – благотворительность. В соответствии с протоколом лечения также назначен преднизолон ежедневно в дозе 10 мг со 2 сентября 2020 г. Через 3 нед от начала лечения отмечено повышение активности ферментов

печени в 3 раза. После снижения ферментов печени до уровня менее чем в 2 раза относительно нормы начата постепенная отмена преднизолона, общая продолжительность гормональной терапии составила 4 мес.

Через 5 мес от начала лечения оценки по шкалам составили: CHOP INTEND — 48 баллов, HINE — 11 баллов (см. табл. 2). Следует отметить, что клиническая оценка проводилась на фоне перенесенной накануне острой респираторной вирусной инфекции.

Таблица 2. Оценка двигательной активности по шкалам CHOP INTEND и HINE в трех представленных наблюдениях

Table 2. Assessment of motor function using the scales CHOP INTEND and HINE in 3 described cases

№ клинического наблюдения No. of clinical case	Дата оценки Date of assessment	CHOP INTEND, баллы CHOP INTEND, score	HINE, баллы HINE, score
1	18.06.2020	23	19
	29.01.2021 (через 7 мес) 29.01.2021 (after 7 months)	64	18
2	26.06.2020	56	5
	13.08.2020	52	7
	29.01.2021 (через 5 мес, накануне перенес острую респираторную вирусную инфекцию) 29.01.2021 (after 5 months, he suffered from viral infection the day before)	48	11
3	28.12.2020	43	6
	26.03.2021 (через 1,5 мес) 26.03.2021 (after 1,5 months)	44	10

Клиническое наблюдение 3

Девочка в возрасте 1 года 4 мес поступила в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева с жалобами на задержку моторного развития. Ребенок от 3-й беременности, индуцированной экстракорпоральным оплодотворением (первые 2 беременности были внематочными). Беременность протекала на фоне бронхиальной астмы в период ремиссии, холестатического гепатита. Роды 1-е, срочные, на 40-й неделе, путем кесарева сечения. Масса тела при рождении составила 3450 г, длина тела — 50 см. В возрасте 2 мес девочка стала плохо сосать грудь и бутылочку, со слов мамы, ослабла. По месту жительства наблюдалась неврологом, назначены массаж и неспецифическая терапия — без эффекта. В возрасте 5 мес заподозрена СМА, проведено молекулярно-генетическое исследование: выявлена делеция 7–8-го экзона SMN1,

обнаружено 2 копии гена SMN2. На основании клинико-анамнестических данных и результатов молекулярно-генетического исследования выставлен диагноз СМА 5q типа I. В возрасте 8 мес ребенок начал получать патогенетическую терапию нусинерсеном [15]. Всего проведено 5 инъекций в дозе 12 мг (5 мл) интратекально по схеме 0–14–28–63-й день с июня по декабрь 2020 г. С момента получения патогенетической терапии отмечалось улучшение двигательных функций, девочка начала приподнимать правую ногу, переворачиваться на правый и левый бок, увеличилась общая двигательная активность ребенка, уменьшилась выраженность мышечной гипотонии. Однако учитывая необходимость пожизненной терапии нусинерсеном, который вводится интратекально под наркозом, семья обратилась в благотворительный фонд с просьбой помочь в приобретении препарата она-семноген абепарвовек.

В феврале 2020 г. появилась возможность проведения генозаместительного лечения. Объективный статус при поступлении: больная в сознании, на осмотр реагирует плачем. Черепные нервы без особенностей. Рефлекторно-двигательная сфера: голову удерживает при вертикализации, при тракции за руки голову не держит. На живот не переворачивается, не ползает, не сидит, не ходит. Переворачивается на правый и левый бок с миопатическими приемами. Диффузная мышечная гипотония. Сгибательно-пронационные контрактуры локтевых суставов, пронационные контрактуры лучезапястных суставов, сгибательные контрактуры коленных суставов, эквинусные установки стоп. Активные движения ограничены за счет выраженной мышечной слабости, самостоятельно может приводить руки к груди, приводит правую ногу к животу самостоятельно, отрывая пятки от поверхности, и может удерживать, левую ногу самостоятельно привести к животу не может. Сила проксимальных и дистальных мышц рук снижена до 2 баллов, сила мышц правой ноги — до 2 баллов, мышц левой ноги — до 1 балла. Сухожильные рефлексы с рук и ног не вызываются. Брюшные рефлексы отсутствуют. Чувствительность ориентировочно не нарушена. Функции тазовых органов не нарушены. При дополнительном обследовании выявлен подвывих головки левой бедренной кости.

5 февраля 2021 г. по программе раннего доступа введен онасемноген абепарвовек в/в капельно в дозе 52,5 мл. Введение препарата осуществлялось на фоне приема преднизолона. На 4-й день после введения отмечались рвота, повышение активности печеночных ферментов в 5 раз, что потребовало увеличения дозы преднизолона до 2 мг/кг. Ребенку препарат вводился внутримышечно в связи с наличием рвотной реакции. На 5-й неделе от начала терапии отмечено повышение активности печеночных ферментов в 35 раз относительно нормы, в связи с чем девочка была повторно госпитализирована, назначены внутривенные инъекции метилпреднизолона ежедневно капельно 200 мг в течение 3 дней, затем преднизолон ежедневно per os в дозе 20 мг/сут.

Через 1,5 мес от введения генозаместительного препарата уровни билирубина и печеночных ферментов нормализовались. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек показало гепатомегалию, невыраженные диффузные изменения паренхимы печени, увеличение желчного пузыря, реактивные изменения поджелудочной железы, селезенки, незначительное увеличение селезенки и почек. Эхокардиография патологии со стороны сердца не выявила.

Обсуждение

Первые 2 представленных нами пациента являются сибсами, у старшего из которых диагностирована СМА 5q типа II, а у младшего — СМА 5q типа I. Особый интерес представляет лечение 3-й больной, получавшей в начале патогенетическое лечение препаратом нусинерсен, а в последующем генозаместительную терапию онасемноген абепаровеком.

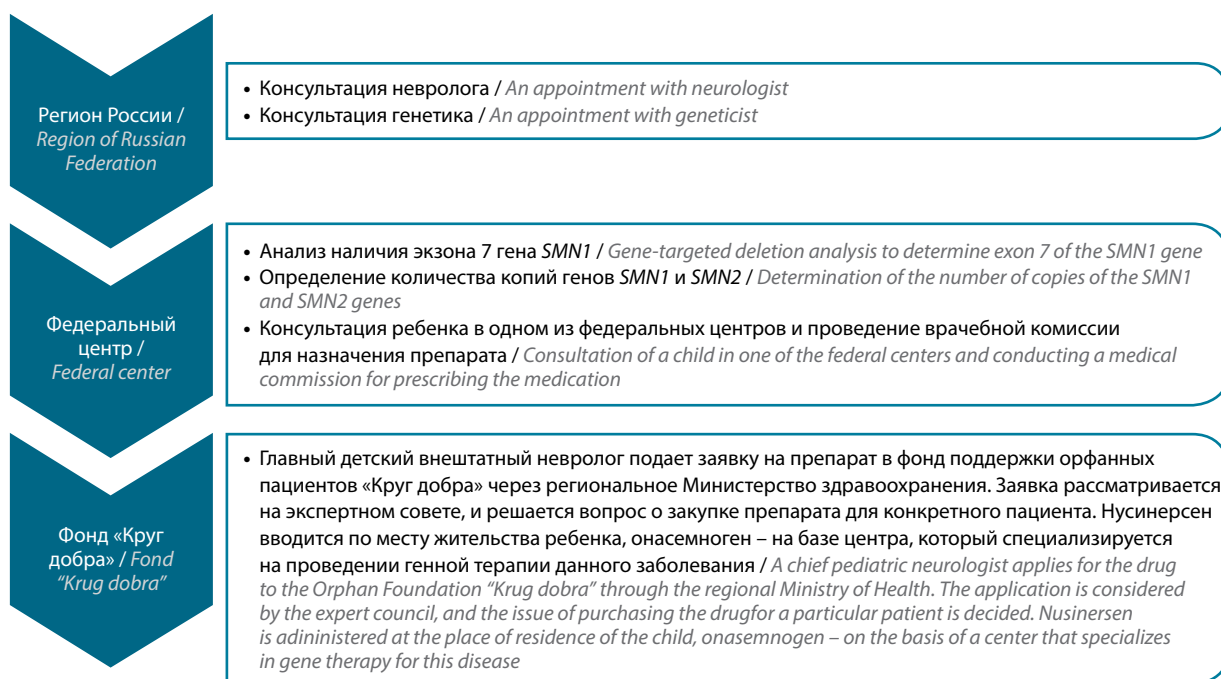
В первых 2 клинических случаях отмечается значительная положительная динамика при оценке двигательной активности по шкалам CHOP INTEND и HINE. В 3-м случае прошло еще недостаточно времени для проведения промежуточного анализа (1,5 мес), но также наблюдается улучшение по сравнению с исходным уровнем. Следует отметить, что ни у одного пациента не было зарегистрировано клинически значимого уменьшения оценки по шкале CHOP INTEND относительно исходного уровня.

В клиническом наблюдении 3 описан опыт комбинированной терапии, причем положительный терапевтический эффект отмечен как на фоне патогенетического

лечения, так и после проведения генозаместительной терапии.

В инструкции по применению онасемноген абепаровека имеется предупреждение о риске развития острого поражения печени, повышении активности печеночных трансаминаз и рвоте [11]. В связи с этим перед назначением препарата необходимы клинический осмотр и лабораторная оценка функции печени, а после введения препарата — мониторинг печеночных ферментов в течение по меньшей мере 3 мес. Профиль нежелательных явлений, которые возможны на фоне применения нусинерсена, можно разделить на 2 группы: 1) связанные с проведением люмбальной пункции (головная боль, рвота, однократное повышение температуры, припухлость в области прокола, ликворея, постпункционный синдром); 2) не связанные с процедурой люмбальной пункции (транзиторная протеинурия, пневмония, бронхиты, респираторно-вирусные заболевания) [9]. Как и ожидалось, наиболее частыми нежелательными реакциями на фоне применения онасемноген абепаровека у всех 3 больных явились повышение активности печеночных ферментов и, реже, рвота, которые купировались на фоне длительного приема преднизолона. Нежелательных реакций на фоне 5-кратного введения нусинерсена в клиническом наблюдении 3 не отмечено.

В РФ в соответствии с распоряжением президента в начале 2021 г. создан фонд «Круг добра» для поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) болезнями. Фонд призван оптимизировать процессы



Маршрутизация пациента со спинальной мышечной атрофией 5q в России
 The routing of a patient with spinal muscular atrophy 5q in Russia

диагностики и лечения редких болезней в РФ. Маршрутизация пациента со СМА 5q в России сегодня выглядит следующим образом (см. рисунок).

Выводы

Выявленная в ходе исследования распространенность СМА 5q у новорожденных в Республике Северная Осетия — Алания составила 1:24494, или 4,08 на 100 тыс. детей, что несколько ниже, чем в других популяциях РФ и мира. Возможно, это обусловлено недостаточной диагностикой данной патологии. Так, не было выявлено ни одного случая врожденной СМА 5q. У 5 (62 %) из 8 пациентов диагностирована СМА 5q типа I. Приведенные примеры демонстрируют положительный терапевтический эффект как от проведения изолированной генозаместительной терапии, так и в случае комбинированного лечения. В рассматриваемых нами случаях терапия назначена после возникновения клинических признаков болезни, проведения молекулярно-генетической диагностики, поиска

материальных средств, что заняло довольно много времени (от 6 до 20 мес). Возможность ранней диагностики и назначение патогенетической и/или генозаместительной терапии на доклинической стадии заболевания обеспечит большую сохранность мотонейронов и, как следствие, лучший результат лечения. Планируемый проект по неонатальному скринингу на СМА 5q позволит выявить пациентов на доклинической стадии и начать лечение как можно раньше, что в большинстве случаев должно обеспечить более выраженный терапевтический эффект.

Благодаря усилиям мирового сообщества отмечается прогресс в терапии СМА 5q, который дает надежду родителям больных детей на получение эффективного лечения, улучшение качества и продление жизни. Авторы выражают надежду, что описанные случаи, имея понятные ограничения в связи с немногочисленностью пациентов и коротким временем наблюдения, представляют интерес и мотивацию для последующих исследований по оценке эффективности лечения больных СМА 5q.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. D'Amico A., Mercuri E., Tiziano F.D. et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6(71). DOI: 10.1186/1750-1172-6-71.
2. Cure SMA.org. Voice of the Patient Report. Available at: <http://www.curesma.org/documents/advocacy-documents/sma-voice-of-the-patient.pdf>.
3. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Клинические рекомендации. 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593_2. [Proximal Spinal Muscular Atrophy 5q. Clinical Guidelines. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593_2. (In Russ.)].
4. 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(1):124. DOI: 10.1186/s13023-017-0671-8.
5. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики. *Нервно-мышечные болезни* 2013;(3):27–31. [Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Polyakov A.V. Proximal spinal muscular atrophy types I–IV: features of molecular genetic diagnosis. *Nervno-myshechnye bolezni* = *Neuromuscular Diseases* 2013;(3):27–31. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2013-03-27-31.
6. Prior T.W., Leach M.E., Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. 2000. In: *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington, 1993–2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>.
7. Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
8. Farrar M.A., Kiernan M.C. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics* 2015;12(2):290–302. DOI: 10.1007/s13311-014-0314-x.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 от 28.02.2020. [Instructions for medical use of the drug Spinraza (INN: nusinersen) LP-005730 dated 02.28.2020. (In Russ.)].
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Эврисди (МНН: ридиплин) ЛП-006602 от 26.11.2020. [Instructions for medical use of the drug Evrysdi (INN: risdiplam) LP-006602 dated 26.11.2020 (In Russ.)].
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Золгенсма. [Instructions for medical use of the drug Zolgensma. (In Russ.)].
12. Glanzman A.M., Mazzone E., Mainet M. et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromusc Disord* 2010;20(3):155–61. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.11.014.
13. De Sanctis R., Coratti G., Amy Pasternak A. et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromusc Disord* 2016;26(11):754–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.10.002.
14. Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В. и др. Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна* 2021;2(1):7–9. [Artemyeva S.B., Belousova E.D., Vlodavets D.V. et al. Consensus on gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. *Nevrologicheskij zhurnal im. L.O. Badalyana* = *L.O. Badalyan Neurological Journal* 2021;2(1):7–9. (In Russ.)]. DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-1-7-9.
15. Артемьева С.Б., Кузнецова Л.М., Ильина Е.С. и др. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России. *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(3):35–41. [Artemyeva S.B., Kuzenkova L.M., Ilyina E.S. The efficacy and safety of nusinersen within the expanded access program in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni* = *Neuromuscular Diseases* 2020;10(3):35–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41.

Вклад авторов

И.С. Тебиева, А.Ф. Муртазина, Р.А. Зинченко: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование текста;

С.Б. Артемьева: проведение лечебных мероприятий, наблюдение за больными;

Ю.В. Габисова: первичная диагностика больных, сбор данных.

Authors' contributions

I.S. Tebieva, A.F. Murtazina, R.A. Zinchenko: development of the concept and design of the study, writing the article, editing the article;

S.B. Artemieva: carrying out the medical measures, monitoring of the patients;

Yu.V. Gabisova: primary diagnosis of the patients, data collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Тебиева / I.S. Tebieva: <https://orcid.org/0000-0003-3947-9242>

А.Ф. Муртазина / A.F. Murtazina: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>

С.Б. Артемьева / S.B. Artemieva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>

Ю.В. Габисова / Yu.V. Gabisova: <https://orcid.org/0000-0002-6313-9785>

Р.А. Зинченко / R.A. Zinchenko: <https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. Исследование носило ретроспективный характер. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании и публикацию полученных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. The parents signed informed consent to the children's participation in the study and publication of the data obtained.

Статья поступила: 31.03.2022. **Принята к публикации:** 28.04.2022.

Article submitted: 31.03.2022. **Accepted for publication:** 28.04.2022.