

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-80-88>



Путь от теории к практике диагностики и лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией

Для цитирования: Путь от теории к практике диагностики и лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией. Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):80–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-80-88>

The path from theory to practice in the diagnosis and treatment of patients with spinal muscular atrophy

For citation: The path from theory to practice in the diagnosis and treatment of patients with spinal muscular atrophy. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(2):80–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-80-88>

Симпозиум с таким названием состоялся в рамках ежегодной VII Научно-практической конференции Ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» с международным участием под названием «Консенсус». Мероприятие прошло в Москве с 4 по 6 апреля 2024 г. Главной темой симпозиума стала актуализация ситуации с оказанием медицинской помощи больным спинальной мышечной атрофией. В настоящее время достигнут значимый прогресс в вопросах диагностики и лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией. Подробнее об этом в нашем материале.*

Преимущества командной врачебной работы

Междисциплинарный подход — ключ к тому, чтобы люди, живущие со спинальной мышечной атрофией (СМА), получали необходимую квалифицированную помощь и поддержку. Для инновационного лечения этого когда-то неизлечимого жизнеугрожающего заболевания в прошлом десятилетии было разработано 3 лекарства, и среди них — препарат генной терапии. Речь идет о препарате Золгенсма® (онасемноген абепарвовек). В результате у клиницистов появилась возможность улучшить состояние пациентов со СМА, предотвратить развитие тяжелых осложнений, изменить траекторию развития болезни и улучшить прогноз.

Однако помимо своевременной организации лечения детям и взрослым с диагнозом СМА важно, чтобы рядом с ними находился надежный партнер — команда медицинских специалистов, обладающих

широким спектром знаний и пониманием особенностей заболевания. Только при командной работе возможно объединить эффект от лекарств, реабилитации, физиотерапии, ортопедической помощи и респираторной поддержки, организации питания.

На симпозиуме «Путь от теории к практике диагностики и лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией» были представлены современные подходы к ведению пресимптоматических и симптомных пациентов со СМА в контексте не только лекарственного лечения, но и междисциплинарной помощи.

Опыт применения генозаместительной терапии в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Доклад с таким названием представила начальник Центра детской психоневрологии, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической пато-

*В работе конференции приняли участие специалисты из различных регионов России и стран СНГ. Научная программа конференции состояла из 14 симпозиумов, включавших 48 докладов на самые актуальные темы. Конференция прошла в гибридном формате и объединила 139 специалистов в различных областях медицины в очном формате и 272 — в формате онлайн, к которой подключились врачи из более чем 30 областей и республик России и стран СНГ.

логии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России), д.м.н., профессор Л.М. Кузенкова.

– Спинальная мышечная атрофия, – рассказала эксперт, – ранее являлась основной причиной младенческой и детской смертности. В случаях тяжелых форм заболевания 86 % пациентов не доживали до 2 лет при отсутствии лечения. Долгое время патология оставалась неизлечимой, и только с 2017 г. стало возможным проведение патогенетической терапии. Назначение такого лечения на доклинической стадии СМА является залогом максимально выраженного положительного эффекта. К сожалению, СМА и в настоящее время остается болезнью с высокой неудовлетворенной медицинской потребностью и требует оказания комплексной медицинской и социальной помощи.

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q – таково полное название СМА – это тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации α -мотонейронов передних рогов спинного мозга, пояснила эксперт.

Болезнь была впервые описана еще в 1891 г. Ген *SMN1* открыли в 1995 г. В 2007 г. был принят первый консенсус экспертов в отношении ведения пациентов со СМА, а в 2017 г. опубликованы первые международные стандарты лечения СМА. И именно в 2007 г., благодаря созданию этого консенсуса, была впервые поднята ключевая проблема в области СМА – междисциплинарный подход. Увы, пока в этом направлении российская педиатрическая служба серьезно запаздывает, посетовала докладчик. Поэтому ее коллегам крайне важно активизироваться именно в плане междисциплинарного ведения пациентов.

Реактивный и проактивный подходы – в чем разница?

Ранее, до эры патогенетической терапии, пациенты со СМА получали только паллиативную помощь (использовался так называемый реактивный подход). В последние годы у пациентов со СМА стал применяться проактивный подход, который подразумевает диагностику заболевания на самых ранних этапах и раннее применение патогенетической терапии, влияющей на течение и прогноз заболевания и восстанавливающей за счет различных механизмов синтез белка SMN.

Проактивный подход заключается прежде всего в том, что выполняется скрининг новорожденных (неонатальный скрининг), терапия начинается как можно раньше в пределах терапевтического окна, и в результате формируются новые фенотипы болезни.

Появление однократно применяемой генозаместительной терапии (препарат онасемноген абепарвовек (Золгенсма®)) является важной вехой в развитии проактивного подхода.

– В норме, – подчеркнула Людмила Михайловна, – ген *SMN1* обеспечивает синтез большей части (90 %) всего количества белка SMN, необходимого для правильной работы двигательных нейронов, в то время как «резервный» ген *SMN2* – синтез преимущественно нефункционирующего белка SMN и только малое количество (до 10 %) полноразмерного работоспособного белка.

Мутация гена *SMN1* приводит к снижению продукции белка SMN. При его недостаточности мотонейроны теряют свою функцию и разрушаются. Дегенерация же α -мотонейронов передних рогов спинного мозга делает невозможным стимулирование мышц. Без нервных импульсов начинается атрофия миоцитов.

Спинальная мышечная атрофия представляет собой гетерогенное заболевание, бывает различной тяжести и поражает людей всех возрастов. Болезнь подразделяется на 5 типов в зависимости от времени появления и тяжести симптомов.

Пять типов спинальной мышечной атрофии

Самой тяжелой формой является СМА 0 типа. Это эмбриональная форма, при которой плод погибает до или вскоре после рождения.

Спинальная мышечная атрофия I типа составляет примерно 60 % всех случаев заболевания и ранее являлась основной причиной младенческой смертности, обусловленной генетическими заболеваниями. У пациентов со СМА I типа первые симптомы появляются до 6-месячного возраста. Младенцы не способны держать голову и сидеть. Продолжительность их жизни составляет не более 2 лет по причине развития осложнений со стороны дыхательной системы вследствие слабости межреберных мышц и диафрагмы.

Больные СМА II типа (около 30 % случаев) способны сидеть, но не стоять и ходить. Начальные симптомы появляются в первые 6–18 мес жизни. Пациенты с данным типом СМА живут примерно до 25–40 лет.

У пациентов с III формой СМА первые симптомы появляются после 18 мес. Они способны ходить, используя поддержку. Продолжительность жизни сокращена примерно на 1/4 от среднепопуляционной.

Продолжительность жизни пациентов с самой легкой формой заболевания (СМА IV типа) не отличается от таковой здоровых людей. Первые симптомы заболевания, а именно нарушение способности ходить, начинают проявляться после 20 лет и выражены слабо. Пациенты с взрослыми формами СМА встречаются значительно реже, чем пациенты с детскими формами.

Таблица 1. Средние сроки установления диагноза спинальной мышечной атрофии при наличии симптомов
Table 1. Mean time to the diagnosis of spinal muscular atrophy in symptomatic patients

Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy	Средний возраст появления первых симптомов, мес Mean age at symptom onset, months	Средний возраст установления диагноза, мес Mean age at diagnosis, months	Время без установленного диагноза, мес Time to diagnosis, months
I	3	6	3
II	10	24	14
III	37	95	58
IV	219	333	114

Как спасти погибающие мотонейроны

Осложнения СМА имеют взаимосвязанную природу. Первичное проявление СМА – слабость скелетной мускулатуры. Но на пациентов наиболее значительно влияют последующие осложнения:

- ограниченные функциональные возможности;
- зависимость от ухода;
- сложности с дыханием;
- нарушения питания.

– Не менее значимой, чем необходимость междисциплинарного подхода, проблемой лечения СМА, – подчеркнула Л.М. Кузенкова, – является потребность начать лечение как можно раньше, еще на доклинической стадии или в рамках так называемого терапевтического окна, когда своевременное назначение терапии оказывает наибольшую эффективность. Обратите внимание на данные, приведенные в таблице (табл. 1), которые показывают, насколько, к сожалению, серьезно в реальной отечественной практике затягиваются средние сроки установления диагноза, несмотря на наличие очевидных симптомов СМА.

Уложиться в «терапевтическое окно» очень важно еще и потому, что большое количество нейронов погибает еще на стадии внутриутробного развития, поскольку снижение продукции белка SMN у пациентов со СМА негативно влияет на закладку нервной системы и ее формирование уже с ранних сроков беременности. Это подчеркивает, что лечение необходимо начинать как можно раньше. Поэтому буквально каждые сутки отсроченного лечения уже в период новорожденности становятся для пациентов одним из дней упущенной надежды.

В последнее время достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении пациентов со СМА. Появились различные болезнь-модифицирующие препараты, способные существенно улучшить прогноз,

в отличие от паллиативной терапии. Прежде всего, это применяемое пожизненно патогенетическое лечение нусинерсеном и ридсипламом, которые приводят к увеличению продукции белка за счет модификации сплайсинга гена *SMN2*.

Например, нусинерсен представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, который способствует коррекции сплайсинга** гена *SMN2*. Препарат действует как ингибитор сплайсинга в 7-м интроне, который за счет этого увеличивает уровень полноразмерных (без «вырезов») транскриптов, а потому и полноценного белка SMN.

Альтернативным вариантом лечения СМА является генозаместительная терапия – препарат онасемноген абепарвовек, применяемый однократно внутривенно. Механизм действия данного вида терапии основан на введении функциональной копии гена. Это приводит к замещению функции дефектного гена *SMN1* и восстановлению продукции белка SMN.

Все названные препараты зарегистрированы в России, их применение началось в 2019–2020 гг.

Опыт ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по применению генозаместительной терапии

В 2021–2023 гг. в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России наблюдались 134 ребенка, получивших препарат онасемноген абепарвовек (Золгенсма®). Подробная информация представлена в табл. 2. По состоянию на конец апреля 2024 г. число детей, получивших препарат, составляло уже 144, но анализ пока проведен только для 134 пациентов.

Как заметное достижение проводимого ее коллегами лечения пациентов, страдающих СМА, Л.М. Кузенкова отметила то, что с 2022 по 2023 г. число детей, получив-

**Сплайсинг – процесс вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле, в ходе процессинга РНК.

Таблица 2. Опыт ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по применению генозаместительной терапии спинальной мышечной атрофии
Table 2. Experience of National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia with gene replacement therapy in patients with spinal muscular atrophy

Показатель Parameter	Всего Total	СМА I типа Type I SMA	СМА II типа Type II SMA	СМА III типа Type III SMA	Доклиническая стадия Preclinical stage
Число пациентов, вошедших в анализ Number of patients included in the analysis	134	75 (56 %)	33 (24,6 %)	6 (4,5 %)	20 (14,9 %)
Число пациентов в 2021 г. Number of patients in 2021	30	22	8	—	—
Число пациентов в 2022 г. Number of patients in 2022	41	28	9	2	2
Число пациентов в 2023 г. Number of patients in 2023	61	24	16	3	18

Примечание. СМА – спинальная мышечная атрофия.
Note. SMA – spinal muscular atrophy.

Таблица 3. Профиль эффективности препарата Золгенсма® у детей со спинальной мышечной атрофией I типа
Table 3. Efficacy of Zolgensma® in children with type I spinal muscular atrophy

N (парные выборки) N (paired samples)	Балл по шкале CHOP-INTEND на момент введения препарата онасемноген абепарвовек CHOP-INTEND score at the time of onasemnogene abeparvovec administration	Балл по шкале CHOP-INTEND через 3 мес после введения CHOP-INTEND score 3 months after administration	Балл по шкале CHOP-INTEND через 6 мес после введения CHOP-INTEND score 6 months after administration	Балл по шкале CHOP-INTEND через 9 мес после введения CHOP-INTEND score 9 months after administration	Балл по шкале CHOP-INTEND через 12 мес после введения CHOP-INTEND score 12 months after administration	p, r
34	29,32 ± 12,9	39,71 ± 11,75				p = 0,001 r = 0,8
20	32,3 ± 12,6		46,1 ± 9,92			p = 0,001 r = 0,79
11	29,18 ± 11,4			46,73 ± 8,9		p = 0,001 r = 0,58
17	34,29 ± 12,12				49,1 ± 11,62	p = 0,001 r = 0,53

Примечание. Шкала CHOP-INTEND применяется для объективной оценки двигательных функций, а также неврологического статуса у детей со спинальной мышечной атрофией. Увеличение баллов по указанной шкале свидетельствует об улучшении состояния пациента.

Note. The CHOP-INTEND scale is used to assess motor functions and neurological status in children with spinal muscular atrophy. An increased CHOP-INTEND score indicates an improvement in the patient's condition.

ших генозаместительную терапию на доклинической стадии (т. е. на стадии, на которой отмечается наилучший результат), увеличилось с 2 до 18.

В то же время, подчеркнула эксперт, вне зависимости от того, насколько ребенок инвалидизирован, у всех пациентов, в том числе имевших симптомы СМА на момент проведения генозаместительной терапии, наблюдалась положительная динамика. Профили эф-

фективности препарата Золгенсма® у детей со СМА I и II типа представлены в табл. 3 и 4.

У 16 детей со СМА, выявленной при проведении неонатального скрининга, были оценены темпы двигательного развития после применения генозаместительной терапии на доклинической стадии:

- все дети освоили навык переворота со спины на живот в пределах возрастных норм (4–5 мес);

Таблица 4. Профиль эффективности препарата Золгенсма® у детей со спинальной мышечной атрофией II типа
Table 4. Efficacy of Zolgensma® in children with type II spinal muscular atrophy

Н (парные выборки) N (paired samples)	Балл по шкале HFMSE на момент введения препарата онасемноген абепарвовец HFMSE score at the time of onasemnogene abeparvovec administration	Балл по шкале HFMSE через 3–4 мес после введения HFMSE score 3–4 months after administration	Балл по шкале HFMSE через 5–7 мес после введения HFMSE score 5–7 months after administration	p, r
8	26,5 ± 7,7	34,38 ± 10,04	–	p = 0,001 r = 0,7
9	26,22 ± 9,28	–	33,3 ± 6,92	p = 0,001 r = 0,89

Примечание. Шкала HFMSE применяется для объективной оценки двигательных функций, а также неврологического статуса у детей со спинальной мышечной атрофией. Увеличение баллов по указанной шкале свидетельствует об улучшении состояния пациента.

Note. The HFMSE scale is used to assess motor functions and neurological status in children with spinal muscular atrophy. An increased HFMSE score indicates an improvement in the patient's condition.

– 8 детей освоили навык сидения без поддержки и ползания на четвереньках в пределах возрастных норм (100 %), остальные 8 детей еще не достигли возраста освоения навыка;

– 4 детей освоили навык самостоятельной ходьбы (100 %), остальные 12 детей еще не достигли возраста освоения навыка.

Все пациенты были живы и не нуждались в постоянной вентиляции легких.

Во время исследования ни одному ребенку не требовались респираторная поддержка и зондовое питание.

Применение препарата на этапе до появления симптомов характеризовалось благоприятным профилем безопасности у 15 (93,75 %) из 16 детей, о чем свидетельствуют низкая частота развития серьезных нежелательных явлений (НЯ) и отсутствие клинически значимых побочных эффектов проведенного лечения.

– Полученные данные, – подытожила Людмила Михайловна, – подчеркивают важность ранней диагностики и лечения, позволяющих существенно улучшить двигательную функцию. Наши результаты также подтверждают важность внедрения программ неонатального скрининга для обеспечения лечения на ранних стадиях у пациентов без клинических проявлений заболевания.

Неонатальный скрининг на спинальную мышечную атрофию в 2023 г.: извлеченные уроки

Так назвал свое выступление А.В. Поляков, член-корреспондент РАН, профессор, д.б.н., заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»).

Как напомнил докладчик, в первых отечественных клинических рекомендациях по лечению СМА, утвер-

жденных Минздравом России в 2020 г., указано, что диагноз этого заболевания может быть установлен только методом молекулярно-генетической диагностики. Референс-центром, ответственным в том числе и за такие исследования, определен ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова».

Молекулярная диагностика СМА включает следующие варианты:

- подтверждающая диагностика (для больного);
- претерапевтическая: анализ числа копий гена *SMN2* (для больного);
- анализ носительства (для родственников больного и их супругов, при планировании беременности);
- пренатальная и преимплантационная ДНК-диагностика (для пар, в которых оба родителя являются носителями СМА);
- неонатальный скрининг новорожденных (для всех).

– Необходимость создания отечественной системы, – заметил Александр Владимирович, – для тотального неонатального скрининга стала понятна давно. Еще в 2019 г. мы начали такие исследования. Было опробовано несколько традиционных молекулярно-генетических подходов, суть которых заключалась в выявлении заболевания до манифестации клинических симптомов.

После апробации различных подходов мы остановились на обычном анализе методом полимеразной цепной реакции с последующим исследованием кривой плавления с участием специфических к гену *SMN1* меченых зондов. Система, которая в настоящее время внедрена для неонатального скрининга в такой большой стране, как Россия, должна быть простой, дешевой, легко воспроизводимой на местах, устойчивой к качеству биологического материала. Полимеразная цепная реакция вполне соответствует этим характеристикам.

Такой анализ, продолжил эксперт, с использованием надежно отработанной отечественной тест-системы, автоматизирован, не требует этапа выделения ДНК, который является наиболее дорогостоящим в системе молекулярного скрининга. Анализ образцов проходит в течение 2 ч в закрытых пробирках, что исключает риск контаминации. Специалистам не потребуется проходить профессиональную переподготовку. Полимеразную цепную реакцию смогут проводить те же специалисты, которые сейчас работают в рамках государственной программы «Семь нозологий».

— Хотел бы рассказать об уроках первого года (2023) программы полномасштабного неонатального скрининга на СМА в Российской Федерации, — сообщил эксперт. В этом году родилось 1 256 187 младенцев. Охват скринингом новорожденных оказался существенно выше ожидаемого и составил более 98 %. Таким образом, расширенный скрининг был проведен для 1 231 401 новорожденного. Всего в ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» по итогам этого скрининга поступило и было проанализировано 252 образца биоматериала новорожденных.

Средняя частота СМА, по результатам пилотных проектов скрининга, выполненных в предыдущие годы, составила 1 случай на 7 865 новорожденных. Поэтому ожидалось 156 случаев СМА, но наблюдаемое их число оказалось меньше. Так, в общей сложности было выявлено 120 новорожденных, гомозиготных по мутации в гене *SMN1*. Следовательно, эффективность скрининга составила 77 %. К сожалению, при проведении скрининга были пропущены и выявлены в связи с развитием симптомов СМА 5 новорожденных.

Доли больных СМА с 2 и 4 копиями гена *SMN2* в генотипе оказались ожидаемо и достоверно выше таковых, наблюдаемых в выборках больных, выявленных не в рамках программы скрининга новорожденных.

Между регионами РФ имеются различия в популяционной частоте СМА. Например, в 2023 г. 5 малышам из Москвы и стольким же из Республики Удмуртия был установлен диагноз СМА. Таким образом, частота встречаемости этой болезни составила 0,004 % для столицы РФ и 0,04 % для Удмуртии — отличие 10-кратное.

Схема расширенного неонатального скрининга СМА, представленная докладчиком, приведена на рис. 1.

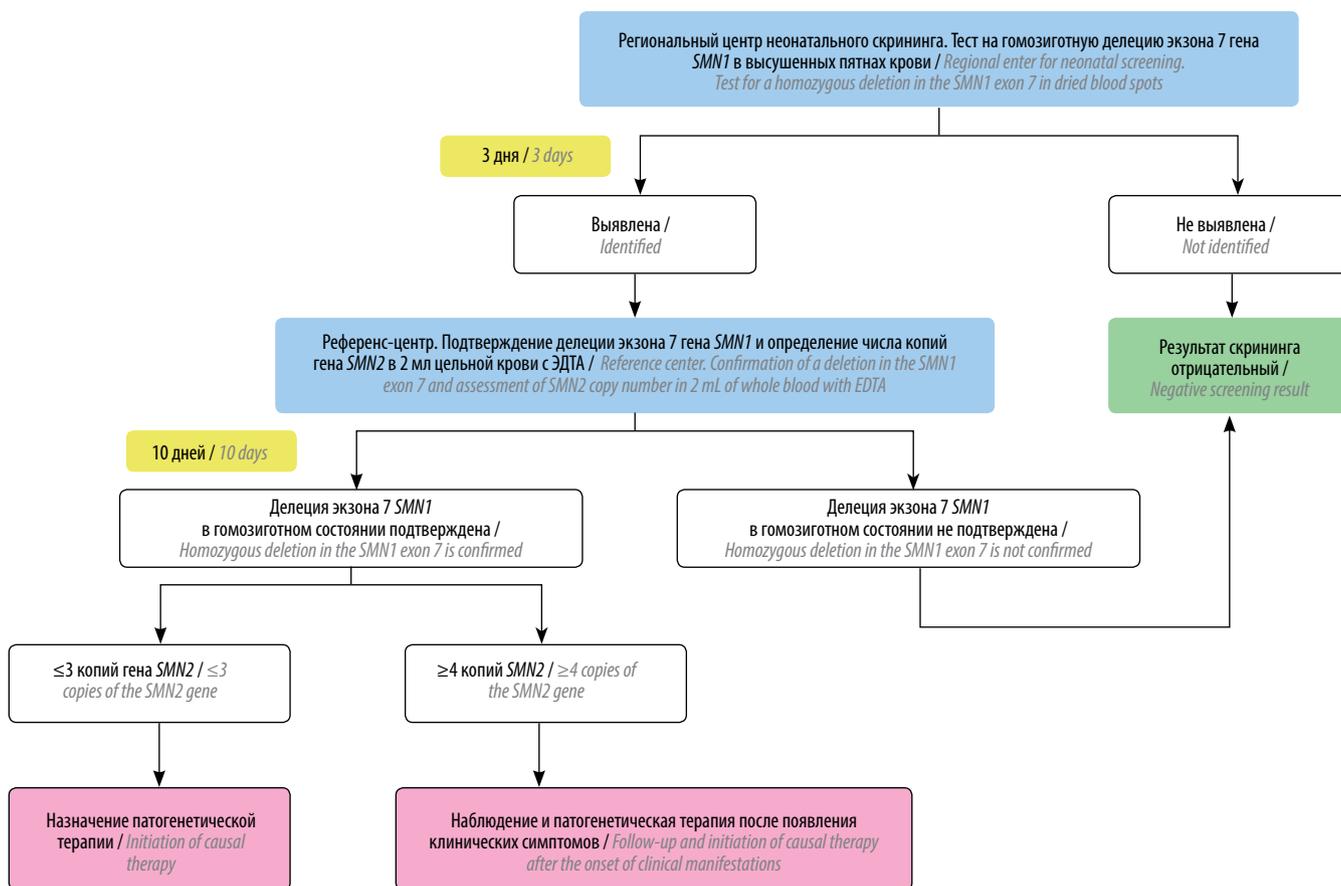


Рис. 1. Схема расширенного неонатального скрининга спинальной мышечной атрофии

Fig. 1. Scheme of comprehensive neonatal screening of spinal muscular atrophy

Эпидемиология спинальной мышечной атрофии

Во всем мире распространенность СМА составляет 1 случай на 6–10 тыс. новорожденных, а частота носительства заболевания — 1:40–1:50 человек во всех популяциях. По данным ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», частота носительства СМА в РФ составляет 1:36–1:37, а расчетная частота встречаемости (РЧВ) — 1:5184–1:5480 новорожденных.

Однако показатели, регистрируемые в условиях реальной клинической практики, могут отличаться от указанных. Например, в пилотном проекте с участием новорожденных из 3 роддомов Москвы в августе 2019 г. — январе 2022 г. было диагностировано 3 случая СМА на 23 405 новорожденных, значит, РЧВ составила 1:7801.

В другом пилотном проекте, проведенном в 7 регионах РФ (Краснодарский край, Рязанская, Владимирская, Оренбургская и Свердловская области, Северная Осетия–Алания, Чеченская Республика), где в 2022 г. было исследовано около 200 тыс. новорожденных, диагностировано 26 случаев СМА (РЧВ 1:7700). В Санкт-Петербурге в январе–ноябре 2022 г. появилось 36 140 новорожденных и было выявлено 4 случая СМА (РЧВ 1:9009).

Результаты анализа российского регистра спинальной мышечной атрофии

Результаты ретроспективного анализа регистра СМА представил руководитель Российского детского нервно-мышечного центра, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, к.м.н. Д.В. Володавец.

«SMARt Retro: клинические, демографические, эпидемиологические характеристики пациентов со СМА: ретроспективный анализ данных российского регистра СМА» — таково полное название исследования, проведенного с 01.01.2020 по 31.03.2023, о котором рассказал Дмитрий Владимирович. Речь идет об описательном неинтервенционном ретроспективном когортном исследовании пациентов с диагностированной СМА, включенных в российский регистр пациентов с этим заболеванием.

Задачи исследования заключались в том, чтобы описать эпидемиологические, социально-демографические и клинические характеристики пациентов с подтвержденным диагнозом СМА, методы диагностики СМА, маршрутизацию пациентов и существующие схемы терапии в условиях реальной практики.

В исследование было включено 1408 состоящих в регистре пациентов из 79 регионов РФ с клиническими проявлениями и подтвержденным диагнозом СМА либо без клинических проявлений, но с подтвержден-

ным диагнозом. Подтвержденным считался диагноз СМА, установленный в ходе одного из этапов неонатального скрининга в России или в рутинной клинической практике, и обязательно с использованием молекулярно-генетического тестирования.

В исследовании оценивались следующие показатели:

- исходные клинико-демографические характеристики пациентов;
- диагноз, дата и методы его установления;
- семейный анамнез в отношении СМА;
- физикальное обследование;
- лекарственная и нелекарственная терапия, в том числе проведенные хирургические вмешательства.

Расчетная частота выявления СМА в 2021 г. в возрастных группах (число случаев на 100 тыс. населения) выглядела следующим образом: в группе 0–4 года — 0,44 условного случая, в группах 5–9, 10–14 и 15–19 лет — 0,05; 0,09 и 0,04 случая соответственно. Расчетная частота выявления СМА на 100 тыс. новорожденных составила 5,6 случая.

В реальности среди 1342 пациентов регистра диагноз СМА I типа был установлен у 33 % пациентов, СМА II типа — у 45 %, СМА III типа — у 20 % и СМА IV типа — у 2 %.

Три копии гена *SMN2* было выявлено у 79 % пациентов со СМА II типа и у 47 % пациентов со СМА III типа. 4 и более копий гена *SMN2* обнаруживалось у 41,3 % пациентов со СМА III типа. При СМА I типа больше всего случаев (53 %) приходилось на пациентов с 2 копиями гена *SMN2*. Как напомнил докладчик, чем больше копий гена *SMN2* участвуют в синтезе белка SMN, тем менее тяжело протекает СМА и тем позднее манифестирует.

Спинальная мышечная атрофия любого типа выявлялась у примерно одинакового числа пациентов мужского и женского пола (49 и 51 % соответственно). Инвалидами детства являлись 98 % пациентов со СМА I типа, 86 % пациентов со СМА II типа, 61 % пациентов со СМА III типа. Паллиативную помощь получали больные СМА I, II, III, IV типа в 41, 34, 11 и 6 % случаев соответственно.

Наиболее характерными клиническими проявлениями у пациентов, зарегистрированных в регистре СМА, оказались:

- неспособность удерживать голову, сидеть и переворачиваться — у больных со СМА I типа;
- отсутствие самостоятельной ходьбы и возможность сидеть только с поддержкой — при СМА II типа;
- трудности при вставании из положения сидя на полу — при СМА III типа.

В подавляющем большинстве случаев специалистом, направившим пациента со СМА на консульта-

цию к генетике, является невролог. Педиатр же делает это в 5 и более раз реже в зависимости от типа СМА. В то же время при уже установленном диагнозе пациента примерно одинаково часто ведут невролог и педиатр (в 49 и 42 % случаев соответственно). Далее следуют генетик (23 %), ортопед (21 %), пульмонолог (5,9 %), реабилитолог (7 %), терапевт (3 %), гастроэнтеролог (1 %).

Медиана длительности периода от момента установления диагноза до начала терапии остается достаточно высокой и составляет 21, 59, 47 и 87 мес для СМА I, II, III и IV типа соответственно.

Российские пациенты со СМА в настоящее время получают все 3 зарегистрированных патогенетических препарата. Данные о проводимой патогенетической терапии были внесены в регистр только для 570 (40,5 %) пациентов. Двадцати шести больным проведена генозаместительная терапия (монотерапия препаратом онасемноген абепарвовек), 507 пациентов получили монотерапию нусинерсеном или ридипламом. Переключение терапии применялось у 34 больных, комбинированное лечение — у 3.

Данные по лечению спинальной мышечной атрофии в реальной клинической практике: международный регистр RESTORE

Доклад с таким названием представила заведующая психоневрологическим отделением № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, к.м.н. С.Б. Артемьева.

— RESTORE — это многоцентровое международное неинтервенционное наблюдательное исследование реальной клинической практики, стартовавшее в 2018 г. и оценивающее существующие подходы и стандарты лечения, применяемые в различных странах, — рассказала Светлана Брониславовна. Цель регистра — оценка эффективности и безопасности терапии СМА в краткосрочном и долгосрочном периодах и анализ общей выживаемости. Включение пациентов будет продолжаться в течение 5 лет. Наблюдение же будет проводиться в течение 15 лет или до момента преждевременного завершения участия в исследовании.

В исследование уже включено около 400 разнородных пациентов, в том числе участвующих в программах управляемого доступа и получающих лечение в партнерских клинических центрах. В представленном анализе оценивалось состояние 168 больных, получивших монотерапию препаратом онасемноген абепарвовек, среди которых 98 были выявлены при неонатальном скрининге, 70 — на симптоматической стадии. Средний возраст детей на момент проведения генозаместительной терапии для первой из этих подгрупп составлял 3,3 мес, для второй подгруппы — 10,7 мес.

Бессобытийная выживаемость, которая включала отсутствие смертельного исхода или необходимости в постоянной вентиляции легких, для детей, получивших генозаместительную терапию, приближалась к 100 % и на таком уровне сохранялась в течение более 30 мес без какой-либо тенденции к снижению. При анализе бессобытийной выживаемости группой сравнения являлись пациенты из исследований, не получившие какую-либо патогенетическую терапию. Ранее, до эры широкого применения патогенетической терапии, при естественном течении заболевания дети со СМА I типа в 90 % случаев без искусственной вентиляции легких умирали к 20 мес. В регистре же RESTORE через год после включения в исследование бессобытийная выживаемость составила 93,7 % для пациентов с 2 копиями гена *SMN2* и 100 % для пациентов с 3 копиями гена *SMN2*.

Инфузия препарата Золгенсма® привела к значимому улучшению двигательных навыков, оцененных по шкале CHOP-INTEND. Результаты оценки двигательных навыков (проведенной 2 и более раза по шкале CHOP-INTEND) на момент анализа базы данных имелись у 20 пациентов, выявленных при неонатальном скрининге, и 21 пациента с симптомами СМА. Исходная оценка по этому показателю для детей, у которых СМА была выявлена при неонатальном скрининге, составила 44,9 балла и 37,3 балла в случае пациентов с симптомами заболевания, оценка при последнем визите для пациентов первой и второй подгрупп — 57 и 52,1 балла соответственно.

Судя по оценке по шкале CHOP-INTEND, пациенты, выявленные при неонатальном скрининге, исходно находились в заметно лучшем функциональном состоянии, чем больные, у которых СМА была диагностирована после появления симптомов. После проведения генозаместительной терапии их оценка по шкале CHOP-INTEND быстро увеличивалась, у значительной их доли превысив 64 балла. У «симптомных» пациентов оценка по CHOP-INTEND также возрастала, но не столь быстро и не до столь же высоких значений. Это, по мнению С.Б. Артемьевой, еще раз подтверждает необходимость как можно более раннего начала генозаместительной терапии.

Также было проанализировано приобретение пациентами новых двигательных навыков (контроль головы в течение 3 с (без поддержки); поворот со спины на бок; сидит самостоятельно ≥30 с; стоит с поддержкой; ползает; пытается встать; ходит с поддержкой; стоит самостоятельно; ходит самостоятельно). Дети с поздно диагностированной СМА заметно позднее отвечали на терапию, но они также приобретали вышеописанные двигательные навыки, причем в большинстве случаев в пределах норм возрастного развития здоровых детей, утвержденных Всемирной организацией здравоохранения.

В отношении НЯ анализ регистра RESTORE показал, что данные по безопасности лечения у детей, получивших терапию препаратом Золгенсма[®], согласуются с ранее опубликованными данными по безопасности препарата по результатам клинических и наблюдательных исследований. НЯ любой тяжести, возникшие в ходе лечения, были обнаружены у 48 % детей, а НЯ III и более высокой степени тяжести – у 24 %.

– Чем раньше была начата терапия, – подчеркнул эксперт, – в частности, если малыша начали лечить до возраста 6 мес, тем гораздо меньше выявлялось НЯ, чем если инфузия проводилась после 6 мес. Обнаружился и своеобразный ценз массы тела – 8,5 кг. Дети, весившие меньше этого значения, отличались меньшим числом НЯ по сравнению с детьми более крупными и более старшего возраста.

– Таким образом, – подытожила Светлана Брониславовна, – результаты регистра RESTORE продемонстрировали, что у пациентов, получивших онасемноген абепарвовек, улучшались выживаемость, двигательная функция и развивались новые двигательные навыки, причем часть пациентов достигли моторного развития, характерного для здоровых детей. Чем раньше было начато лечение, и чем больше копий гена *SMN2* выявлял генетический анализ, тем лучшими оказывались результаты.

Вопросы комбинированной терапии спинальной мышечной атрофии с точки зрения влияния на уровень белка SMN

Как рассказал в своем докладе «Роль белка SMN в патофизиологии СМА» заведующий лабораторией генно-клеточной терапии Института регенеративной медицины факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, к.м.н. П.И. Макаревич, уровень белка SMN, измеренный в крови у пациентов со СМА, в настоящее время не может использоваться как биомаркер эффективности патогенетической терапии, поскольку не были получены убедительные данные о наличии корреляции между его уровнем и эффективностью проводимой терапии.

– Повышение экспрессии белка SMN, особенно в мотонейронах спинного мозга, – заметил докладчик, – безусловно, положительный для протекания СМА процесс. Но существуют ли пороговые, т.е. физиологичные уровни экспрессии данного белка? Исследование 2021 г., выполненное на мышах, показало, что при существенно высоких уровнях экспрессии возможны нежелательные эффекты в виде отсроченных нейродегенеративных явлений и разрушения синапсов мотонейронов. Оптимальная же выживаемость нервных клеток, приемлемая для сдерживания формирования

фенотипа СМА, обеспечивается только при экспрессии белка в физиологическом диапазоне.

Если речь идет о генозаместительной терапии в формате монотерапии, вопрос «не слишком ли много белка SMN» не следует считать актуальным, особенно если вспомнить о целом спектре положительных эффектов препарата онасемноген абепарвовек и его приемлемом профиле безопасности, подчеркнул эксперт.

– Однако как раз в связи с этим вопросом, – уточнил Павел Игоревич, – остается открытой проблема безопасности комбинированной терапии СМА. Ведь онасемноген абепарвовек, а также ридиплам и нусинерсен влияют с помощью разных механизмов на экспрессию белка SMN, что при комбинированном подходе может приводить к потенциально опасному превышению критического верхнего уровня белка SMN. К тому же механизмы показанного на животных неблагоприятного действия высокой продукции белка SMN в мотонейронах не до конца изучены. Также нет данных о том, какое количество белка SMN достаточно для коррекции фенотипа СМА, а какое – может вызывать негативное влияние на мотонейроны. Соответственно, сложно сделать вывод о том, что дополнительное повышение уровня белка SMN за счет добавления другой патогенетической терапии после проведения генозаместительной даст какие-либо терапевтические преимущества и не окажется менее безопасным для пациентов по сравнению с монотерапией препаратом онасемноген абепарвовек.

Европейский консенсус 2020 г. по СМА не дает однозначного ответа по вопросу эффективности комбинированной терапии. В документе признается, что пока не получены убедительные подтверждения того, что комбинация 2 препаратов имеет преимущество над любым методом монотерапии. Также пока не является очевидным, что эффект комбинации будет представлять собой сумму эффектов каждого из препаратов в отдельности. Наконец, пока отсутствуют прямые сравнения различных препаратов с точки зрения клинического результата.

– Понимаю, – сказал в заключение своего выступления П.И. Макаревич, – насколько горячей и крайне непростой темой с точки зрения и пациентского сообщества, и врачей является сейчас комбинированная терапия СМА – назначение модификаторов сплайсинга гена *SMN2* после применения генозаместительной терапии. Мы должны получить доказательные данные высокого уровня для того, чтобы констатировать эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией модификаторами сплайсинга. Хочется верить, что уже в обозримом будущем мы узнаем результаты клинических исследований, которые смогут дать ответ на этот очень непростой вопрос.

Материал подготовил к.м.н. Александр Рылов.