

**Насакина Виктория Сергеевна**, студент,  
ФГБОУ ВО МЗ РФ ЯГМУ, РФ, г. Ярославль

**Преснякова Александра Александровна**, студент,  
, ФГБОУ ВО МЗ РФ ЯГМУ, РФ, г. Ярославль

Научный руководитель:  
**Поликарпова Ирина Ивановна**  
, канд. мед. наук, доцент кафедры  
госпитальной педиатрии ЯГМУ,  
ФГБОУ ВО МЗ РФ ЯГМУ, РФ, г. Ярославль

Научный руководитель:  
**Пучкова Светлана Анатольевна**,  
Врач реаниматолог отделения патологии  
новорожденных и недоношенных,  
ГБУЗ ЯО ОДКБ, г. Ярославль

## **СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ 1-ГО ТИПА: СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОБЛЕМЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**Аннотация:** Спинальная мышечная атрофия (или спинальная амиотрофия) – широкое понятие объединяющую группу заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которых происходит дегенерация двигательных нейронов в спинном мозге и (или) в стволе головного мозга [7]. Нередко СМА сопровождается патологией костно-мышечной и сердечно-сосудистой системы [13].

В научной статье рассматривается этиология, клинические проявления, основные методы диагностики и принципы лечения спинальной амиотрофии у новорожденных, ключевые различия типов СМА. Представлен клинический новорожденного, которому диагноз был поставлен не сразу.

Интерес к данной проблеме вызван достаточно большой частотой встречаемости этого заболевания по сравнению с другими орфанными заболеваниями и, как следствие, важностью его диагностики в рутинной клинической практике врачами всех специальностей.

Особое внимание уделено проблеме современной диагностики – неонатальному скринингу, введенному относительно недавно и включающему в себя 36 заболеваний, в том числе СМА. Неонатальный скрининг, по нашему мнению, является ключевым в ранней диагностике спинальной амиотрофии, что позволяет начать раннее и наиболее эффективное лечение, которое позволяет увеличить качество и продолжительность жизни пациентов.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, СМА, спинальная амиотрофия, наследственное заболевание, нервно-мышечное заболевание

Спинальная мышечная атрофия (или спинальная амиотрофия) – широкое понятие объединяющую группу заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которых происходит дегенерация двигательных нейронов в спинном мозге и (или) в стволе головного мозга.

У младенцев с СМА 1-го типа, наиболее тяжелой формой, наблюдается общая слабость конечностей, туловища и дыхательных мышц в первые несколько недель-месяцев жизни, что приводит к дыхательной недостаточности и преждевременной смерти у большинства пострадавших [3,11].



### **Актуальность**

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – генетически обусловленное заболевание [1], которое приводит к функциональным ограничениям, и является ведущей генетической причиной смерти в грудном и раннем детском возрасте [5].

Заболеваемость СМА 1 -го типа оценивается на уровне 1 на 6000-10 000, или приблизительно 7,8-10 на 100 000 живых новорожденных [16]. Достоверных данных о встречаемости в РФ нет. По данным ФГБНУ МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова частота рождения ребёнка со СМА 1 на 5184 новорождённых. Примерная панэтническая частота заболевания составляет 1 на 11 000 населения [13].

Спинальная мышечная атрофия 1 типа является наиболее распространённой и тяжелой формой СМА [1]. Без лечения у детей, пораженных этим заболеванием, никогда не развивается способность контролировать голову, сидеть или ползать, в конечном итоге они теряют способность глотать или дышать без посторонней помощи. У тех, кто страдает от СМА I типа, вероятность смерти ко второму дню рождения составляет 90%, а средний возраст смерти детей при использовании ИВЛ 13.5 мес [3].

Стоит учитывать, что СМА – заболевание, при котором важны сроки постановки диагноза и начала лечения, ведь “окно возможностей”, в течение которого существующие методы лечения, модифицирующие заболевание, чрезвычайно короткое [16]. Результаты клинических испытаний одобренных методов лечения, модифицирующих заболевание демонстрируют значительное влияние на развитие пациентов со СМА при лечении на предсимптомной фазе по сравнению с теми, кого лечили после проявления симптомов [15].

Наиболее оптимальным методом раннего выявления данного заболевания является скрининг новорожденных на СМА. Он является эффективной стратегией раннего выявления и диагностики заболевания у пациентов, а также расширения нашего понимания этого заболевания [8]. Универсальность программ скрининга новорожденных, а также их хорошо разработанная операционная структура и тот факт, что они в целом принимаются родителями, делают их эффективной стратегией для досимптомной диагностики СМА. С точки зрения профилактики, скрининг также приведет к направлению семей на генетические консультации, которые особенно актуальны, поскольку это заболевание с 25%-ным риском рецидива при будущих беременностях [4].

Не менее важным является тот факт, что скрининг новорожденных на СМА и последующее раннее лечение представляют собой потенциально положительное соотношение затрат и выгод для пациентов, их семей, системы здравоохранения и общества [12].

Таким образом, суммируя вышесказанное – СМА является заболеванием, которое требует внимания всех врачей, особенно в педиатрической практике [14,17].

### **Клинический случай**

Мальчик К, 2022 года рождения, роды в областном перинатальном центре города Ярославля. Ребенок от 2 беременности (исход предыдущей беременности – замершая беременность в 12 недель), протекавшей с токсикозом в первом триместре и гестационным сахарным диабетом, в 5 недель перенесенная инфекция COVID-19. У женщины миомэктомия, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, медикаментозная компенсация. В 14 недель проведено обследование на предполагаемые хромосомные аномалии плода, кариотип – норма.

Роды I, срочные оперативные, плановое кесарево сечение по поводу тазового предлежания; срок гестации 39 недель; околоплодные воды светлые. Биопсия плаценты: пуповина – отек вартонова студня; плацента – петрификаты, диссоциированное созревание ворсин; заключение: дисхроноз

Оценка по шкале Апгар: 3/4/4/5 баллов;



Масса тела при рождении 2600гр.; длина 49 см; окружность головы 34 см; окружность грудной клетки 31см; физическое развитие: дефицит массы первой степени

Поступил в отделение реанимации новорожденных в возрасте 1 час 7 мин. в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью, синдромом угнетения ЦНС. Деформации кистей и стоп, контрактуры в лучезапястных и локтевых суставах, асимметрия грудной клетки. Находится на респираторная поддержка ИВЛ

В 1 сутки жизни по Эхо-КС выявлен врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки 11 мм по типу единого предсердия (высокий рудимент МПП 2 мм, нижний рудимент отсутствует). Частичный аномальный дренаж легочных вен (правая верхняя легочная вена дренируется в полость правого предсердия). Множественные мышечно-трабекулярные ДМЖП. ОАП 3 мм. (при консультации с кардиохирургом, экстренное лечение ВПС в настоящее время не требуется)

В ходе наблюдения ребенка в ОРИТ отделении состояния ребенка оставалось стабильным, но наблюдались случаи ухудшения состояния:

10 сутки – в связи с присоединением бактериальной инфекции (антибактериальная терапия (цефоперазон/сульбактам + ванкомицин), антимикотическая терапия флюконазолом в проф. дозе), в связи с неэффективностью проводимой ранее антибактериальной схемы в 12 суток жизни антибактериальная терапия усилена назначением меронема, учитывая результаты посевов из эндотрахеальной трубки (*Achromobacter denitrificans*-массивный рост) с положительной динамикой

1 месяц 20 дней – эпизод стойкой десатурации. Выполнена Rg ОГК- ателектаз верхней доли справа. Сменена ЭТТ. Состояние с положительной динамикой.

2 месяца 6 дней – выполнена процедура наложения трахеостомы. ИВЛ через ТСТ. Эпизод ухудшения состояния

2 месяца 12 дней – участок гиповентиляции верхней доли левого лёгкого: расправлен коррекцией параметров ИВЛ.

2 месяца 16 дней – нарастание уровня СРБ до 13.4 мг/л. В терапию добавлен цефоперазон/сульбактам на 11 дней с положительной динамикой

2 месяца 29 дней – на фоне повышенного СРБ начата пероральная антибактериальная терапия амоксициллином 8 дней с нормализацией уровня СРБ

4 месяца – эпизод гипергликемии, потребность в высоком PIP, десатурации до 88%. В КАК нарастание лейкоцитоза, сдвиг лейкоцитарной формулы влево до палочкоядерных 9%, СРБ 0,9 мг/л. В терапию добавлен азитромицин на 5 дней с положительной динамикой

4 месяца 9 дней – получен препарат для патогенетической терапии СМА – **рисдиплам**  
Также были предприняты попытки перевода ребенка на самостоятельное дыхание на 9 сутки и 13 сутки, но безуспешные, у ребенка развилось апноэ, на рентгенограмме субателектаз правого легкого, в связи с этим был обратно переведен и оставлен на ИВЛ

### **ОБСЛЕДОВАНИЕ**

Данные ультразвукового исследования головного мозга в возрасте:

Расширение межполушарной борозды. Скопление ликвора по конвекситальной поверхности мозга. Расширение и асимметрия боковых желудочков. Расширение 3 желудочка. Расширение 4 желудочка. Расширение большой мозговой цистерны.

Данные эхокардиоскопии сердца в возрасте:

ВПС: ДМПП 11,5 мм. Множественные мышечные ДМЖП (наиболее значимые 3 мм и 2.2 мм). Расширение правых отделов сердца. ЧАДЛВ (правая ВЛВ дренируется через ДМПП в полость ПП). Умеренный стеноз КЛА с ГД до 20 мм рт.ст. Гипертрофия МЖП.

МРТ головного и спинного мозга в возрасте 1 месяц 2 дня

**Заключение:** Атрофия обеих теменных долей.



**ЭЭГ в возрасте 1 месяц 16 дней:** мониторинг проводился в течение 4,0 часов, в состоянии бодрствования и дневного сна, периодически с артефактами экстрацеребрального происхождения

**Заключение:** БЭА – умеренные диффузные изменения. Задержка формирования основной активности. Типичных паттернов эпилептиформной активности не зарегистрировано.

**Группа крови:** А (II) Rh (+), Kell (-) отриц.

**Кортизол в возрасте 1 месяц:** 79 мкг/дл (норма 3,95-27,2)

17-ОН в возрасте 4 месяца 29 дней: 9,08 нг/мл

**Осмотр генетиком:** заподозрена СМА 1 типа, рекомендовано молекулярно-генетическое исследование

**Исследование на наличие экзонов 7 генов SMN1 и SMN2** – отсутствие сигнала делеции экзона SMN1. SMN2 обнаружен (в 2 месяца 5 дней)

RW э/методом в возрасте 14 дней: отрицательный.

Исследование сыворотки крови на 25 (ОН) витамин D в возрасте 3

месяца 12 дней: 52 нг/мл (норма 30-100 нг/мл)

**Офтальмолог:** частичная атрофия зрительного нерва

#### **ЛЕЧЕНИЕ**

В связи с присоединением бактериальной инфекции в лечении данного ребенка использовались различные группы АБТ (Ванкомицин, цефоперазон/субактам, меропенем, амоксициллин, азитромицин, цефтриаксон)

А также антимикотическая терапия (флуконазол)

Также в терапию добавления диуретики для предотвращения отека головного мозга и отека легких (фуросемид, спиронолактон)

Так как у данного ребенка ВПС кардиологом назначен каптоприл

В возрасте 4 месяца 9 дней начата патогенетическую терапию основного заболевания пероральным препаратом ридиплам, порошок для приготовления раствора для приёма внутрь 60 мг/80 мг (0.75 мг/мл) в постоянной дозировке 0.2 мг/кг/сут (1.3 мл/сут). Ежедневно утром, не допуская пропусков, пожизненно.

С 11.10 по 12.10 состояние тяжелое, с отрицательной динамикой, за счет гипертермии до 39,6 с вечера 11.10. Купировалась ректальным введением свечи «цефекон». 12.10 в КАК лейкоцитоз нейтрофильный. СРБ 3 мг/л. Начат АБТ..С утра 12.10 стойкая гипертермия до 40,8 0 С, плохо поддающаяся терапии антипиретиками. 12.10 в 14:00 выраженная брадикардия, ЧСС менее 60/мин. Проведен комплекс реанимационных мероприятий в течении 30 минут, без эффекта. В 14:30 констатирована смерть

На патологоанатомическое вскрытие направляется с диагнозом:

**Основное заболевание:** Спинальная мышечная атрофия I типа 5q

**Осложнения основного заболевания:** ДН III ст. Пневмония неуточненная.

**Сопутствующие заболевания:** Врожденный порок сердца: ДМПП по типу единого предсердия, частичный аномальный дренаж лёгочных вен. Врожденные костно-мышечные деформации верхних и нижних конечностей. «Маловесный» для гестационного возраста. Носитель трахеостомы.

#### **ВЫВОДЫ**

СМА – генетически обусловленное заболевания, которое приводит к функциональным ограничениям



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 ти- пов).

Таким больным необходима как поддержка путём эффективной лекарственной терапии, так и в виде медико-социальной реабилитации, что важно понимать при планировании медицинской помощи.

Своевременная диагностика редких заболеваний, в данном случае СМА, имеет большое значение для определения риска рождения больного ребенка и необходимости проведения пренатальной диагностики в конкретной семье в дальнейшем

Скрининг новорожденных на спинальную мышечную атрофию является эффективной стратегией раннего выявления и диагностики заболевания у пациентов, а также своевременно начатого лечения для облегчения тяжести.

*Список литературы:*

1. Swoboda KJ: Seize the day: Newborn screening for SMA. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1605–1607
2. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al: Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007; 22:1027–1049
3. Bach JR, Baird JS, Plosky D, et al: Spinal muscular atrophy type 1: Management and outcomes. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:16–22
4. Schroth MK: Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics* 2009; 123:S245–S249
5. Клинические исследования и лекарства [интернет]. — СМА Семьи, 2020 [SMAFamily. Clinical trials and treatment. (In Russ.)]. Доступно по: <https://f-sma.ru/>. Ссылка активна на 03.03.2024.
6. Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmuller H, Blick S, Baasner A, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet* 2006;119:422-8.
7. 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 atrofii: ponyatie, differentsial'naya diagnostika, perspektivy lecheniya. *Nervnye bolezni*. 2015; (3):9-17. (In Russ.)].
8. Cuscó 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>.
9. Study of Nusinersen (BIIB058) in participants with spinal muscular atrophy (DEVOTE). *ClinicalTrials.gov*; 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04089566>.
10. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723–32.
11. Chien Y-H, Chiang S-C, Weng W-C, et al. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr* 2017;190:124–9.
12. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, et al. Impact of age and motor function in a phase 1/2A study of infants with SMA type 1 receiving single-dose gene replacement therapy. *Pediatr Neurol* 2019;98:39–45.
13. SMA Newborn Screening Alliance Map [Online]. – 02 2021. – 03 01, 2021. – <https://www.sma-screening-alliance.org/map/>.



14. Zuluaga-Sanchez S [et al.] Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden [Journal] // *Pharmacoecon.* – 2019. – 6: Vol. 37. – pp. 845-65.
15. Beleza-Meireles A., Clayton-Smith J., Saraiva J.M., Tassabehji M. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: a review of the literature and genetic update. *J Med Genet* 2014; 51 (10): 635–45.
16. Vilarinho L., Garcia P. and Pinho e Costa P. Relatório 2019 – Programa Nacional de Rastreio Neonatal [Report]. – Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2020.
17. ICER – Institute for Clinical and Economic Review Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value [Report]: Final Evidence Report. – Boston: ICER – Institute for Clinical and Economic Review, 2019.

