

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике
Казахстан
Тимирязева 42, строение 23-а, Алматы, 050040,
Республика Казахстан. Тел.: +7 727 356 88 11



Спинальная мышечная атрофия (СМА): краткая характеристика заболевания

Материал предназначен для медицинских и
фармацевтических работников
CP-254008

СМА — ИНВАЛИДИЗИРУЮЩЕЕ НЕЙРОМЫШЕЧНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕЕСЯ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ МОТОРНЫХ НЕЙРОНОВ И ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ПОТЕРЕЙ МЫШЕЧНОЙ СИЛЫ^{1,2}

Клинически пациентов с СМА часто разделяют на группы на основании фенотипических особенностей в соответствии с **возрастом начала заболевания** и максимальным уровнем **развития моторных навыков**.³ Однако даже в пределах каждого фенотипа **тяжесть симптоматики** значительно варьирует, и почти 25% детей не могут быть точно отнесены к тому или иному типу СМА.⁴

КЛИНИЧЕСКИЙ СПЕКТР СМА^{2,5}

НАЧАЛО В МЛАДЕНЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ



ТИП 0

Сниженная двигательная активность или ее отсутствие еще до рождения
Выраженная слабость
Дыхательная недостаточность — главная проблема
Фасцикуляции мышц языка
Очень короткая ожидаемая продолжительность жизни (обычно менее 6 месяцев)



ТИП 1

Симптомы появляются на **1–6 месяце** жизни
Плохое **удержание головы**
Фасцикуляции мышц языка
Слабость мышц плеч и бедер
Нарушение дыхания и **трудность кормления** — риск аспирации пищи
Сидит только с **поддержкой**
Короткая ожидаемая продолжительность жизни (часто менее 2 лет)

ТИП 2

Симптомы появляются на **7–18 месяце** жизни
Подергивания мышц плеч и бедер
Слабость мышц нижней челюсти
Может самостоятельно сидеть, не способен ходить
Сниженная ожидаемая продолжительность жизни (но более 2 лет)



ТИП 3

Симптомы появляются **после 18 месяцев** жизни
Нарастающая слабость мышц бедер
Самостоятельная ходьба, способность к которой с течением времени может утрачиваться
Риск развития ожирения и **остеопороза**
Нет снижения ожидаемой продолжительности жизни



ТИП 4

Обычно симптомы появляются **после 30-летнего** возраста
Слабость мышц плеч и бедер
Самостоятельная ходьба, но впоследствии могут появиться трудности с передвижением
Нет снижения ожидаемой продолжительности жизни



НАЧАЛО В БОЛЕЕ ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ

Сокращения: СМА — Спинальная мышечная атрофия. **1.** Faravelli I, et al. Spinal muscular atrophy-recent therapeutic advances for an old challenge. Nat Rev Neurol. 2015;11:351-9. **2.** Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. Lancet. 2008;371:2120-33. **3.** Wang CH, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2007;22:1027-49. **4.** Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. Arch Neurol. 2011;68:979-84. **5.** D'Amico A, et al. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:71.

СМА — РЕДКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ*, ХОТЯ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ ~1 ЧЕЛОВЕК ИЗ 50 ЯВЛЯЕТСЯ НОСИТЕЛЕМ ГЕНА СМА¹⁻³

Общая распространенность СМА составляет **1,31–1,87 случая на 100 тысяч** человек, а заболеваемость СМА составляет **8,5–10,3 случая на 100 тысяч новорожденных**.⁴⁻⁷

Однако показатели заболеваемости и распространенности СМА варьируют в зависимости от типа заболевания. **Тип 1** характеризуется **самой высокой заболеваемостью** и составляет около половины всех диагностированных случаев, однако крайняя тяжесть этого типа СМА является причиной его **низкой распространенности**

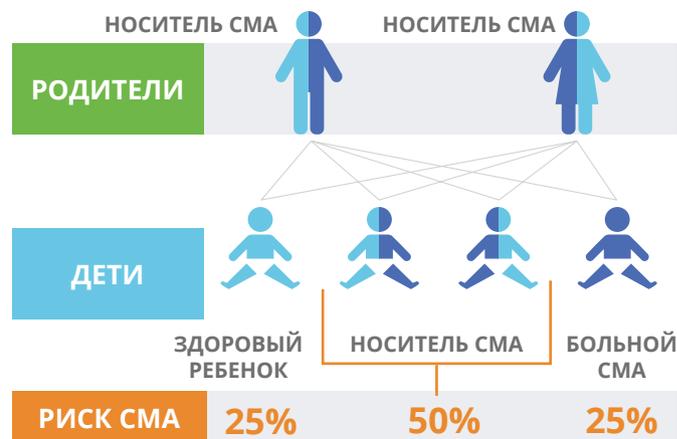
Приблизительно **1 из 50** человек в общей популяции является **носителем гена СМА**.^{2,3} По оценкам экспертов, среди жителей **Европы** насчитывается **12–18 миллионов носителей этого гена**.^{3,8}

Обычно оба родителя ребенка с СМА являются бессимптомными носителями заболевания. Если **оба супруга являются носителями** гена СМА, то риск рождения больного ребенка составляет **1 к 4** при каждой беременности, а шанс того, что **ребенок будет бессимптомным носителем**, составляет **1 к 2**.^{9,10}

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СМА⁴

ТИП СМА	ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НА 100 000	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НА 100 000
ТИП I	3,2–7,1	0,1–0,15
ТИП II	1,0–5,3	0,57–0,67
ТИП III	1,5–4,6	0,64–1,05

НАСЛЕДОВАНИЕ СМА^{9,10}



*Менее одного случая на 2000 человек.

Сокращения: СМА — Спинальная мышечная атрофия. **1.** EURORDIS. What is a rare disease? Available at: http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf. Accessed Nov 2016. **2.** Sugarman EA, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:27-32. **3.** Prior TW, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:1608-16. **4.** Jones C, et al. Systematic review of incidence and prevalence of spinal muscular atrophy (SMA). Presented at the European Paediatric Neurology Society Congress, Vienna, Austria; May 27–30, 2015. Poster PP09.1-2352. **5.** Arkblad E, et al. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr.* 2009;98(5):865-72. **6.** Jedrzejska M, et al. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland-more frequent than predicted? *Neuroepidemiology.* 2010;34(3):152-7. **7.** Ogino S, et al. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(12):1015-23. **8.** World Population Statistics. <http://www.worldpopulationstatistics.com/population-of-europe/>. Accessed Nov 2016. **9.** Tisdale S, Pellizzoni L. Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy. *J Neurosci.* 2015;35:8691-700. **10.** Cure SMA. Understanding SMA. <http://goo.gl/HfUaDE>. Accessed Nov 2016.

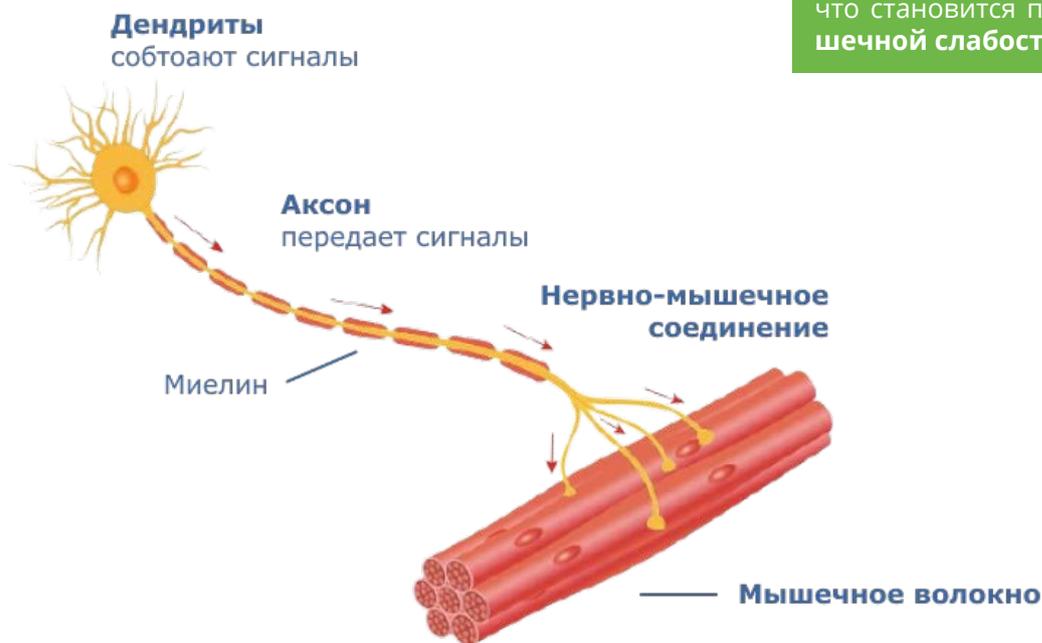
ПРИ СМА
В МОТОНЕЙРОНАХ
СПИННОГО МОЗГА
НАБЛЮДАЕТСЯ
НЕДОСТАТОК ЖИЗНЕННО
ВАЖНОГО БЕЛКА,
НАЗЫВАЕМОГО БЕЛОК
ВЫЖИВАЕМОСТИ
МОТОНЕЙРОНОВ, ИЛИ
SMN (SURVIVAL OF MOTOR
NEURON)¹

Мотонейроны контролируют работу мышц, обеспечивающих выполнение таких функций как дыхание, ползание, ходьба, удержание и наклон головы, глотание.²

СМА характеризуется **разрушением** мотонейронов в спинном мозге, вызванным недостатком белка, который называется SMN.^{1,2}

Без входящих нервных импульсов от мотонейронов мышечные клетки значительно уменьшаются в размерах, что становится причиной **мышечной слабости**.²

НЕРВНО-МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА — МОТОНЕЙРОН В ПЕРЕДНЕМ РОГЕ СПИННОГО МОЗГА



Сокращения: СМА — Спинальная мышечная атрофия; SMN (Survival Motor Neuron protein) — белок выживаемости мотонейронов. 1. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. Lancet. 2008;371:2120-33. 2. Cure SMA. Understanding SMA. <http://goo.gl/HfUaDE>. Accessed Nov 2016.

**СМА РАЗВИВАЕТСЯ
В РЕЗУЛЬТАТЕ
ГОМОЗИГОТНОЙ
ДЕЛЕЦИИ ИЛИ
МУТАЦИИ,
ЗАТРАГИВАЮЩЕЙ
ГЕН *SMN1*¹**

В 1995 году была выявлена генетическая основа развития СМА — отсутствующий или усеченный ген в хромосоме 5q13, сегодня известный как ген *SMN1*.²

Ген *SMN1* ответственен за выработку **белка *SMN***, который на высоком уровне экспрессируется в спинном мозге и необходим для поддержания **жизнеспособности моторных нейронов**.³

НОРМА³ СМА³



ПРИ СМА НАРУШАЕТСЯ РАБОТА ГЕНА *SMN1*

Гомозиготные мутации или делеции гена *SMN1* ведут к синтезу укороченной формы белка *SMN*, что вызывает гибель моторных нейронов в передних рогах ствола мозга и спинного мозга.

Сокращения: СМА — Спинальная мышечная атрофия; SMN (Survival Motor Neuron protein) — белок выживаемости мотонейронов. **1.** Prior TW, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>. Accessed Nov 2016. **2.** Lefebvre S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell. 1995;80:155-65. **3.** Lunn MR, Wang CH. Spinal Muscular Atrophy. Lancet. 2008;371:2120-33.

**БЕЛОК SMN ЖИЗНЕННО
НЕОБХОДИМ ДЛЯ
ПОДДЕРЖАНИЯ
ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ
МОТОНЕЙРОНОВ¹**

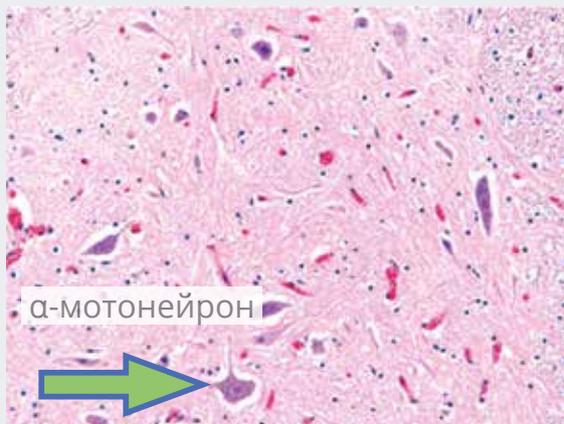
Белок SMN представляет собой полипептид, состоящий **из 294 аминокислот**. Он обнаруживается во всех органах и тканях, но на высоком уровне экспрессируется в спинном мозге и абсолютно необходим для **поддержания жизнеспособности моторных нейронов**.¹

Дефекты или делеции гена *SMN1* ведут к значительному уменьшению синтеза белка SMN и к последующей гибели мотонейронов в передних рогах ствола мозга и спинного мозга.¹

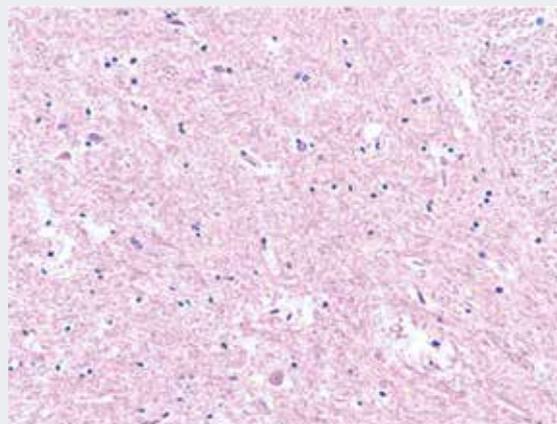
Специфический механизм, объясняющий, каким образом снижение синтеза белка SMN ведет к гибели моторных нейронов, пока **еще не установлен**.^{1,2} Для детального изучения функции белка SMN требуется обширная исследовательская работа, но уже сегодня получены данные, указывающие на возможную **роль этого белка в метаболизме рибонуклеиновой кислоты (РНК)**.²

ПЕРЕДНИЙ РОГ СПИННОГО МОЗГА¹

Нормальная ткань
без признаков СМА



СМА — отсутствие моторных
нейронов



Опубликовано с разрешения Lunn MR, Wang CH.
Lancet. 2008;371:2120-33.

Сокращения: СМА — Спинальная мышечная атрофия; SMN (Survival Motor Neuron protein) — белок выживаемости мотонейронов. **1.** Lunn MR, Wang CH. Spinal Muscular Atrophy. Lancet. 2008;371:2120-33. **2.** Faravelli I, et al. Spinal muscular atrophy-recent therapeutic advances for an old challenge. Nat Rev Neurol. 2015;11:351-9.

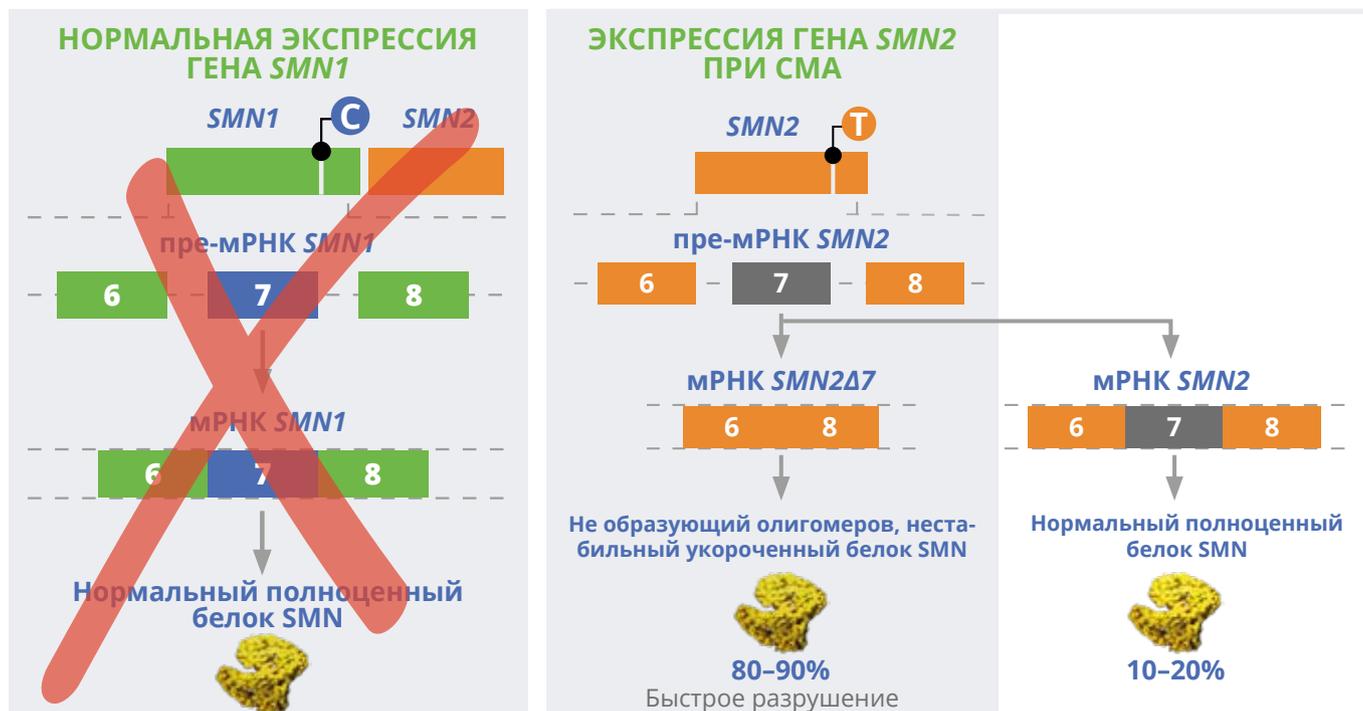
**ПРАКТИЧЕСКИ
У ВСЕХ БОЛЬНЫХ
СМА ВЫЯВЛЯЕТСЯ
ДУБЛИРУЮЩИЙ
ГЕН *SMN1*,
ОБОЗНАЧАЕМЫЙ
КАК *SMN2*^{1,2}**

Ген *SMN2* практически идентичен гену *SMN1* и отличается только 5 нуклеотидами.

Замена цитозина на тимин в экзоне 7 увеличивает частоту исключения экзона 7 в процессе транскрипции. В результате до 90% всего количества белка SMN, который синтезируется в результате транскрипции гена *SMN2* является нефункциональным.³ **Небольшого количества нормального белка SMN недостаточно для поддержания жизнеспособности мотонейронов.⁴**

Число копий гена *SMN2* у пациентов с СМА широко варьирует. Более высокое число копий гена *SMN2*, как правило, ассоциировано с меньшей тяжестью заболевания, однако эта связь не имеет прямого прогностического значения и не должна служить основанием для выбора тактики лечения.⁴⁻⁶ Учитывая потенциальное определяющее влияние гена *SMN2* на тяжесть заболевания, он **является мишенью для исследуемых препаратов** для лечения СМА.

ГЕНЫ *SMN1* И *SMN2* ПРИ СМА^{3,4}



Сокращения: СМА — Спинальная мышечная атрофия; SMN (Survival Motor Neuron protein) — белок выживаемости мотонейронов; пре-мРНК — предшественник матричной рибонуклеиновой кислоты; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота. **1.** Lefebvre S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell. 1995;80:155-65. **2.** Mailman MD, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. Genet Med. 2002;4:20-6. **3.** Lunn MR, Wang CH. Spinal Muscular Atrophy. Lancet. 2008;371:2120-33. **4.** Faravelli I, et al. Spinal muscular atrophy-recent therapeutic advances for an old challenge. Nat Rev Neurol. 2015;11:351-9. **5.** TREAT-NMD. Diagnostic testing and care of new SMA patients. http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/standardsofcare/sma/english/sma_soc_en.pdf. Accessed Nov 2016. **6.** Butchbach ME. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases Front Mol Biosci. 2016;3:7.

Для диагностики СМА проводится молекулярно-генетическое тестирование¹

Молекулярно-генетический анализ может использоваться для выявления **гомозиготной делеции** экзона 7–8 в гене **SMN1**, которая является причиной развития СМА почти в 95% случаев²

Ключевые диагностические признаки



ГИПОТОНИЯ

- Мышц туловища
- Проксимальных групп мышц конечностей
- Нижние конечности поражаются чаще, чем верхние



ОТСУТСТВИЕ РЕФЛЕКСОВ



ФАСЦИКУЛЯЦИИ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН ЯЗЫКА

Алгоритм диагностики СМА⁴



Несмотря на то, что **число копий** гена **SMN2** можно определить с количественным анализом гена, эти тесты **не могут использоваться для прогнозирования тяжести заболевания**.³

В оставшихся случаях пациенты вероятно являются носителями компаунд-гетерозиготной мутации, и при выявлении только единичной делеции следует провести секвенирование гена **SMN1**.¹

Несмотря на то, что скрининговое обследование новорожденных пока еще не является стандартной практикой, время до постановки диагноза СМА имеет важнейшее значение. Принимая за основу естественное течение СМА у детей, можно утверждать, что ранняя диагностика и вмешательство позволяют улучшить исходы заболевания.⁵

Сокращения: КФК — креатинкиназа; ЭМГ — электромиография; ИИП — исследование нервной проводимости; СМА — Спинальная мышечная атрофия. 1. Wang CH, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2007;22:1027-49. 2. Faravelli I, et al. Spinal muscular atrophy--recent therapeutic advances for an old challenge. Nat Rev Neurol. 2015;11:351-9. 3. Ogino S, et al. Inverse correlation between SMN1 and SMN2 copy numbers. Eur J Hum Genet. 2003;11:275-7. 4. Lunn MR, Wang CH. Spinal Muscular Atrophy. Lancet. 2008;371:2120-33. 5. Rothwell E, et al. Public attitudes regarding a pilot study of newborn screening for spinal muscular atrophy. Am J Med Genet A. 2013;161A:679-86.

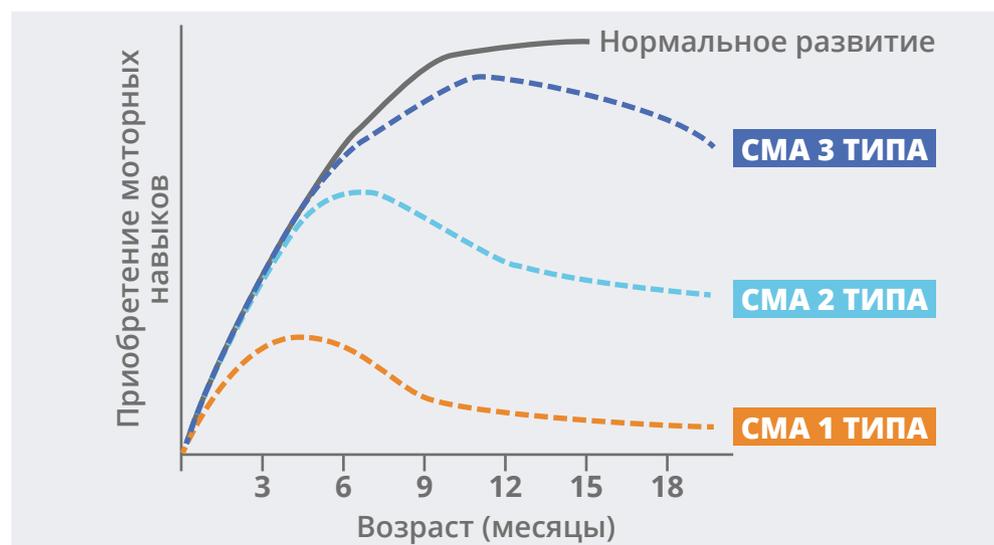
**СМА 1-3 ТИПОВ
ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ
СХОДНОЙ
ДИНАМИКОЙ
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ¹**

В начале заболевания **происходит нарастание** моторных навыков, затем **достигается пик** их развития **с последующим регрессом** (**начало СМА**) и постепенной утратой моторных навыков, которая происходит наиболее быстро на ранних стадиях заболевания.¹

ФАЗЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СМА¹

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ФАЗА	ПОДОСТРАЯ ФАЗА	ХРОНИЧЕСКАЯ ФАЗА
Утрата мотонейронов/мышечной ткани носит прогрессирующий характер, но не достигает критического порога	Утрата мотонейронов/мышечной ткани достигает критического порога	Процесс восстановления мотонейронов
Клинические проявления практически отсутствуют	Довольно быстрая потеря мотонейронов/мышечной ткани	Потеря мотонейронов/мышечной ткани выходит на уровень плато
	Нарастание клинической симптоматики	Функциональные моторные возможности могут оставаться стабильными в течение месяцев или лет
ВРЕМЯ →		

**ПРОГРЕССИРОВАНИЕ
СМА 1-3 ТИПОВ¹**



Сокращения: СМА — Спинальная мышечная атрофия. **1.** W. David Arnold et al., Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management in a New Therapeutic Era. Muscle Nerve. 2015 Feb; 51(2): 157-167.

Мышечная слабость при СМА является причиной **развития многочисленных осложнений**:¹

- **Дыхательная недостаточность**, особенно при СМА 1 и 2 типа²
- Часто **наблюдаются осложнения со стороны ЖКТ**, в частности запоры и желудочный рефлюкс³
- **Ортопедические осложнения**, особенно сколиоз (аномальное искривление позвоночника), переломы и вывихи бедра, часто наблюдаются при СМА 2 и 3 типа^{2,4}

В настоящее время для лечения СМА используется **поддерживающая терапия**, включающая **паллиативную помощь** и/или **превентивные вмешательства**.³

ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Улучшение **качества жизни** и уменьшение **стресса и дискомфорта**.

Применение неинвазивной вентиляции легких помогает избежать госпитализации и необходимости выполнения трахеостомии.

ПРЕВЕНТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Цель состоит в **продлении жизни** и **повышении качества жизни** за счет медицинского вмешательства. Для улучшения процессов дыхания и питания используют принудительную вентиляцию легких, трахеостомию и зондовое кормление.

Новые рекомендации по лечению СМА (2017 г.) акцентируют внимание на важности ранней диагностики и раннего медицинского вмешательства, что позволяет оптимизировать лечение пациента.

Большое значение имеет междисциплинарный командный подход к лечению СМА.³

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СМА



Пациент и семья



НЕВРОЛОГ/
НЕЙРОПЕДИАТР



ПУЛЬМОНОЛОГ/
СПЕЦИАЛИСТ ПО
РЕСПИРАТОРНОЙ
ТЕРАПИИ



МЕДСЕСТРА
И СРЕДНИЙ
МЕДПЕРСОНАЛ



РЕАБИЛИТОЛОГ/
ЛОГОПЕД



ВРАЧ-ГЕНЕТИК



СПЕЦИАЛИСТ
ПО ФИЗИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ



ВРАЧ ОБЩЕЙ
ПРАКТИКИ



ДИЕТОЛОГ



СОЦИАЛЬНЫЙ
РАБОТНИК



ХИРУРГ-ОРТОПЕД
/ОРТЕЗИСТ

Сокращения: СМА — Спинальная мышечная атрофия. **1.** D'Amico A, et al. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:71. **2.** Darras BT. Spinal muscular atrophies. Paediatr Clin North Am. 2015;62:743-66. **3.** Wang CH, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2007;22:1027-49. **4.** Haaker G, Fujak A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. Appl Clin Genet. 2013;6:113-20.

МЫШЕЧНАЯ СЛАБОСТЬ ПРИ СМА ЯВЛЯЕТСЯ ПРИЧИНОЙ РАЗВИТИЯ МНОГОЧИСЛЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ТРЕБУЮЩИХ ПОМОЩИ СПЕЦИАЛИСТОВ¹

Лечением осложнений со стороны органов дыхания, костно-мышечной системы и нарушений, связанных с недостаточным питанием, занимаются соответствующие команды специалистов.²⁻⁵



ПАЦИЕНТ И СЕМЬЯ



ПУЛЬМОНОЛОГ/СПЕЦИАЛИСТ
ПО РЕСПИРАТОРНОЙ ТЕРАПИИ



РЕАБИЛИТОЛОГ/
ЛОГОПЕД



ДИЕТОЛОГ



ХИРУРГ-
ОРТОПЕДУ/
ОРТЕЗИСТ



СПЕЦИАЛИСТ
ПО ФИЗИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ

РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА^{2,3}

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

- Дыхательная недостаточность
- Нарушение откашливания
- Недостаточная вентиляция легких во время сна
- Недоразвитие стенок грудной клетки и легких
- Рецидивирующие инфекции

КОМАНДА СПЕЦИАЛИСТОВ

- Педиатр-пульмонолог
- Специалист по респираторной терапии
- Бригада реаниматологов

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА^{2,4}

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

- Сложности с приемом пищи
- Возможная дисфункция ЖКТ, ведущая к нарушению питания
- Рост и недостаточное/ избыточное питание

КОМАНДА СПЕЦИАЛИСТОВ

- Реабилитолог/логопед
- Педиатр-нутриционист/ диетолог
- Хирургическая бригада

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ^{2,5}

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

- Мышечная слабость, ограничивающая двигательную функцию
- Возможные костно-мышечные нарушения
- Контрактуры, сколиоз, переломы, остеопения, деформация бедра, боль, связанная с повседневной деятельностью

КОМАНДА СПЕЦИАЛИСТОВ

- Реабилитолог/логопед
- Специалист по ЛФК
- Хирург-ортопед
- Ортезист

1. D'Amico A, et al. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:71. 2. Wang CH, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2007;22:1027-49. 3. Cure SMA. Breathing basics. SMA Care Series. <http://www.curesma.org/documents/support--care-documents/breathing-basics.pdf>. Accessed Nov 2016. 4. Cure SMA. Nutrition basics. SMA Care Series. <http://www.curesma.org/documents/support--care-documents/nutrition-basics.pdf>. Accessed Nov 2016. 5. Cure SMA. Musculoskeletal system. SMA Care Series. <http://www.curesma.org/documents/support--care-documents/the-musculoskeletal-system.pdf>. Accessed Nov 2016.