



SPINAL MUSCULAR ATROPHY: MODERN CONCEPTS OF PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, AND TREATMENT

Ergasheva N.N.

Temirova M.K.

Nurmatova Kh.D.

Tashkent Pediatric Medical Institute

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15131744>

ARTICLE INFO

Received: 26th March 2025

Accepted: 30th March 2025

Online: 31st March 2025

KEYWORDS

SMA, motor neuron, atrophy, mutation, gene, degeneration.

ABSTRACT

Spinal muscular atrophy (SMA) is a significant medical and social problem and one of the most common causes of childhood mortality due to hereditary neuromuscular diseases. SMA is an inherited motor neuron disease characterized by progressive muscle weakness and atrophy. It is one of the most frequent autosomal recessive neuromuscular disorders, with an incidence of 1:6000 – 1:10000 newborns, while the carrier frequency of the mutant SMN1 gene is found in 1 in 40–50 individuals in the population (Verhaart et al., 2017). Until recently, the disease was considered incurable; however, the emergence of new therapeutic approaches has significantly improved patient prognosis.

СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Эргашева Н.Н.

Темирова М.К.

Нурматова Х.Д.

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15131744>

ARTICLE INFO

Received: 26th March 2025

Accepted: 30th March 2025

Online: 31st March 2025

KEYWORDS

СМА, мотонейрон, атрофия, мутация, ген, дегенерация.

ABSTRACT

Спинальная мышечная атрофия является значимой медико-социальной проблемой и одной из наиболее частых причин детской смертности, вызванной наследственными нейромышечными заболеваниями. Спинальная мышечная атрофия (СМА) – это наследственное заболевание мотонейронов, характеризующееся прогрессирующей слабостью и атрофией скелетных мышц. Она является одной из наиболее частых аутосомно-рецессивных нервно-мышечных патологий с частотой 1:6000 – 1:10000 новорождённых, а носительство мутантного гена SMN1 встречается у 1 из 40–50 человек в популяции (Verhaart et al., 2017). До недавнего времени заболевание



считалось неизлечимым, однако появление новых методов терапии значительно улучшило прогноз для пациентов.

Цель исследования: анализ литературы по аспектам этиологии, патогенеза, клинических проявлений, подходам в реабилитации и лечении пациентов со спинальной мышечной атрофией.

Обоснование. Понятие «спинальная мышечная атрофия» (СМА) является обширным и включает в себя группу заболеваний, которые характеризуются дегенерацией двигательных нейронов в спинном мозге или стволе головного мозга, как правило, с аутосомно-рецессивным типом наследования. В настоящее время проблема СМА всё чаще выходит на первый план в связи с растущим числом пациентов, что объясняется как увеличением частоты рождения детей-инвалидов со СМА, так и более точной и ранней диагностикой заболевания [1]. Генетические особенности СМА в мировой литературе представлены в значительном объёме, однако методы раннего клинического выявления, лечения и медицинской реабилитации данных пациентов до сих пор недостаточно структурированы и распространены среди специалистов, тогда как среди врачей смежных специальностей нередко нет ясного представления о вопросах этиологии и патогенеза, стандартной клинической картине и понимания сути реабилитационного лечения в совокупности с ортопедической поддержкой. Основной причиной СМА является мутация или делеция в гене SMN1 (Survival Motor Neuron 1), расположенном на хромосоме 5q13 (Wirth, 2020). В норме этот ген кодирует белок SMN, необходимый для выживания мотонейронов. Недостаток этого белка приводит к дегенерации мотонейронов передних рогов спинного мозга, что вызывает мышечную слабость, гипотонию и атрофию. У человека также имеется ген SMN2, являющийся паралогом SMN1, однако из-за особенностей сплайсинга он синтезирует лишь небольшое количество функционального белка (Darras et al., 2021). Количество копий SMN2 коррелирует с тяжестью заболевания: пациенты с большим числом копий SMN2 имеют более легкое течение СМА.

Классификация. Спинальная мышечная атрофия у детей впервые была описана в 1891 году Гвидо Верднигом (G. Werdnig). Он представил описание патоморфологических изменений различных групп мышц, периферических нервов и спинного мозга, отметив симметричную атрофию клеток передних рогов спинного мозга и передних корешков. В 1892 г. Иоганн Хофман обосновал нозологическую самостоятельность заболевания. В дальнейшем Вердниг и Хофман (1893) доказали, что заболевание сопровождается дегенерацией клеток передних рогов спинного мозга. В 1956 г. Э. Кугельберг и Л. Веландер выделили новую нозологическую форму спинальной мышечной атрофии, которая характеризуется более поздним началом и относительно доброкачественным течением по сравнению с описанной Верднигом и Хофманом. СМА обычно вызвана мутацией в гене SMN1, который в норме производит

белок SMN. Из-за мутации гена у людей с СМА производится меньшее количество белка SMN, что приводит к потере моторных нейронов.

В зависимости от возраста начала заболевания и максимального достигнутого двигательного навыка выделяют четыре основных типа СМА:

Тип СМА	Возраст дебюта	Ожидаемая продолжительность жизни	Двигательные навыки*	Число копий SMN2**
СМА 0	Внутриутробно	До 6 месяцев	Нет	1
СМА I	До 6 месяцев	До 2-х лет	Неспособность держать голову, переворачиваться, сидеть без поддержки	2
СМА II	6-18 месяцев	70% доживают до 25 лет	Способность сидеть без поддержки	3
СМА III				
	Старше 18 месяцев	10-40 лет после манифестации	Способность стоять и ходить без поддержки	3-4
СМА IV Поздний тип	В подростковом или взрослом возрасте	Как правило, не приводит к снижению продолжительности жизни	Способность к самостоятельному передвижению	4

Количество копий SMN2 пациентов с СМА варьируется от 1 до 6, при этом наблюдается обратная зависимость между типом СМА и количеством копии SMN2.

Интересно отметить, что число копий гена SMN2 не всегда имеет четкую связь с клиническим фенотипом СМА, т.е. есть существующие еще модифицирующие факторы, которые оказывают влияние на дебют и течение заболевания

Количество копий гена SMN2	Количество копий гена SMN2		
	СМА 1-го типа	СМА 2-го типа**	СМА 3/4-го типов***
1	96%	4%	0%
2	79%	16%	5%
3	15%	54%	31%
>=4****	1%	11%	88%

В приведенной таблице прослеживается общая тенденция о том, что чем больше количество копий гена SMN2, тем меньше тяжесть СМА. Вместе с тем, в меньшем проценте случаев возникают исключения. Например, 2 копии гена SMN 2 у пациентов со СМА 3/4-го типов встречаются в 5% случаев, или в 1% случаев у пациентов со СМА 1-го типа обнаружено 4 и более копий гена SMN2.

Диагностика. Диагностика СМА основывается на молекулярно-генетическом тестировании, выявляющем делецию или мутацию в SMN1. В случае атипичного течения могут использоваться дополнительные методы (Coret & Avelado, 2020):



- Электромиография (ЭМГ) – выявляет признаки хронической нейрогенной атрофии.

- Биопсия мышц (редко применяется) – показывает характерные изменения, связанные с денервацией.

- Анализ копий SMN2 – важен для прогнозирования тяжести заболевания.

Современные методы лечения. Ранее терапия СМА была исключительно симптоматической, однако в последние годы появились инновационные препараты, изменившие прогноз заболевания (Finkel et al., 2017; Mendell et al., 2017):

1. Нусинерсен (Spinraza) – антисмысловый олигонуклеотид, увеличивающий синтез белка SMN за счет модификации сплайсинга SMN2. Вводится интратекально, требует пожизненного применения.

2. Золгенсма (onasemnogene аберарвовес) – генная терапия, позволяющая доставить функциональную копию SMN1 с помощью аденоассоциированного вируса AAV9. Однократное внутривенное введение способно остановить прогрессирование болезни.

3. Рисдиплам (Evrysdi) – пероральный препарат, стимулирующий экспрессию SMN2. Позволяет повысить уровень функционального белка SMN в нервных клетках.

Помимо специфической терапии, важную роль играет симптоматическое лечение, включающее физиотерапию, респираторную поддержку, нутритивную коррекцию и ортопедическую помощь.

Заключение. Спинальная мышечная атрофия остается серьезным генетическим заболеванием, однако благодаря современным методам терапии прогноз для пациентов значительно улучшился. Развитие генной и молекулярной медицины открывает новые перспективы для полного излечения данного заболевания.

References:

1. Werdnig G. Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressive Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber auf neurotischer Grundlage // Arch Psychiatr Nervenkr. 1891. Vol. 22. P. 437–480. doi: 10.1007/BF01776636
2. Coret, F., & Avelado, J. I. (2020). Spinal muscular atrophy: Current therapeutic options and future perspectives. *Frontiers in Neurology*, 11, 560300. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.560300>
3. Darras, B. T., Masson, R., Mazur, C., Yang, Q., Gheuens, S., & Tizzano, E. F. (2021). Risdiplam-treated infants with Type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *New England Journal of Medicine*, 385(5), 427-435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102047>
4. Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J., ... & De Vivo, D. C. (2017). Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1723-1732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>



5. Mendell, J. R., Al-Zaidy, S. A., Lehman, K. J., Shell, R., Arnold, W. D., Rodino-Klapac, L. R., ... & Kissel, J. T. (2017). Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>
6. Verhaart, I. E. C., Robertson, A., Wilson, I. J., Cook, S. F., Lochmüller, H., & Kirschner, J. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12, 124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
7. Wirth, B. (2020). Spinal muscular atrophy: In the challenge lies a solution. *Trends in Neurosciences*, 43(4), 306-322. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.02.003>