

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

М.Р. Шаймурзин

ИНИЦИАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОЯВЛЕНИЯ И ПРЕМОРБИДНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ
ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ (II, III)
СПИНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ АТРОФИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2019.2020.69.05

УДК 616.832-009.54-053

Изучены инициальные симптомы и преморбидные особенности детей со спинальными мышечными атрофиями (СМА) II и III типов.

При изучении анамнеза жизни и заболевания акцентировалось внимание на преморбидных особенностях в клинико-неврологическом статусе раннего возраста. Изучалась сопутствующая неврологическая симптоматика.

Внимательная оценка семейного анамнеза, уточнение проявлений, темпа прогрессирования и интерпретация двигательных расстройств в дебюте заболевания являются ведущими факторами ранней клинической диагностики СМА, позволяют предусмотреть дальнейшее развитие моторных симптомов и осложнений, которые утяжеляют состояние больного ребенка и влияют на витальный прогноз.

Ключевые слова: спинальные мышечные атрофии, дети, инициальные симптомы, преморбидные особенности.

The initial symptoms and premorbid features of children with spinal muscular atrophies (SMA) types II and III were under study.

In studying the anamnesis of life and disease, attention was paid to premorbid features in the clinical and neurological status of early childhood. The concomitant neurological symptoms were studied.

Careful assessment of family history, clarification of manifestations, rate of progression and interpretation of motor disorders in the debut of the disease are leading factors in early clinical diagnosis of SMA, that allow consider the further development of motor symptoms and complications that aggravate condition of a sick child and affect the vital prognosis.

Keywords: spinal muscle atrophies, children, initial symptoms, premorbid features.

Введение. Спинальные мышечные атрофии (СМА) – тяжелое прогрессирующее заболевание, развивающееся в раннем детском возрасте, ведущим этиологическим фактором которого является гомозиготная делеция теломерной копии SMN гена [1]. Заболевание характеризуется уменьшением и дегенерацией мотонейронов спинного мозга, сопряжено со стойкими тяжелыми двигательными нарушениями и инвалидизацией [5]. За последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в изучении молекулярно-генетических основ СМА, что позволило существенно улучшить диагностику и лечение этих заболеваний и послужило платформой для разработки инновационных терапевтических подходов СМА с возможностями модуляции генетического дефекта [4]. Тем не менее, существует большая гетерогенность с точки зрения клинического ответа на доступные в настоящее время методы лечения, начиная от отсутствия ответа до впечатляющих результатов [6]. Согласно общепринятой точке зрения, ведущим прогностически благоприятным фактором, определяющим эффективность терапии,

является лечение, назначенное на стадии ранних клинических проявлений заболевания [9]. Так, данные исследований по проблемам наследственных нейро-мышечных заболеваний, проводимых в ведущих европейских центрах Европы, включая Division of Child Neurology, Centre de Références des Maladies Neuromusculaires, Department of Pediatrics, University Hospital Liège & University of Liège, Liège, Belgium; MDUK Neuromuscular Center, Department of Paediatrics, University of Oxford, Oxford, UK, свидетельствуют, что инновационные терапевтические подходы, независимо от способов патогенетического воздействия, имеют лучшую эффективность, когда пациенты лечатся до симптоматики или вскоре после появления симптомов, а не на более поздних стадиях заболевания [3, 4]. Существует мнение, что подобная концепция актуальна для всех видов лечения, включая различные методы медикаментозного и немедикаментозного воздействия [8]. Это свидетельствует о том, что сегодня ранняя идентификация базисных клинико-неврологических симптомов, изучение потенциальных факторов, инспирирующих дебют заболевания с позиции проактивных мероприятий, направленных на предупреждение ускоренной прогрессии и развития инвалидизации, является одним из приоритетных направлений в сегменте СМА.

Цель исследования: изучить ранние симптомы и преморбидные особенности клинико-неврологического статуса детей со СМА II и III типов.

Материал и методы исследования. На базе Республиканского клинического центра нейрореабилитации (Донецк) обследованы 95 детей со СМА. Из них 66 мальчиков (69,4 %) и 29 девочек (30,6 %).

Для решения поставленной цели применялись клинико-неврологический (анамнез заболевания, исследование неврологического статуса); молекулярно-генетический; функциональный (электронейромиография), статистические методы исследования.

Критерии включения в исследование – возраст от 1 года до 12 лет, генетически верифицированная форма проксимальной СМА с аутосомно-рецессивным типом наследования, соответствие клиническому фенотипу СМА промежуточной формы (II) или варианту Кугельберга-Веландера (III), отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Критерии исключения – возраст до 1 года и старше 12 лет, отсутствие молекулярно-генетического обследования или генетически не верифицированная проксимальная форма СМА с аутосомно-рецессивным типом наследования, пациенты со СМА Верднига-Гоффмана (I) и СМА IV, наличие тяжелой соматической патологии, добровольный отказ родителей или

законных представителей ребенка от клинического исследования.

Согласно современным рекомендациям по верификации фенотипа СМА [4, 5] СМА II типа была обнаружена у 54 (56,8 %) детей и III типа – у 41 (43,2 %) пациента.

С целью изучения возможности ранней диагностики и с учетом важности нами ретроспективно были изучены особенности дебюта СМА у детей.

Согласно консенсусу, достигнутому международными экспертами SMA Europe, Европейского нейро-мышечного консорциума, в рамках генетического обследования у пациентов проводилось исследование генотипа мутации, количества копий SMN2, а также обследование родителей пациента на носительство делеции SMN1. Молекулярно-генетические исследования проводились в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва), Медико-генетическом центре «Геномед» (Ростов), Институте молекулярной биологии и генетики НАНУ (Киев).

Для уточнения патофизиологических механизмов формирования патологии двигательной сферы пациентов со СМА проводилось электромиографическое исследование, включая глобальную, стимуляционную, игольчатую методики (компьютерный электромиограф «Нейро-МВП-микро» фирмы «Нейрософт», Россия).

Статистический анализ проводили методами вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Для количественных показателей вычисляли среднее значение (M) и его стандартную ошибку ($\pm m$), для качественных величин вычислялись относительные доли (P, %).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом РКЦН (протокол № 3-9/19 от 13.04.2011). Родители или законные представители пациентов были ознакомлены и информированы о целях, характере, диагностических процедурах и дали добровольное информированное согласие.

Результаты и обсуждение. Результаты молекулярно-генетических исследований представлены в табл. 1-3.

С целью изучения возможности ранней диагностики и с учетом важности нами ретроспективно были изучены особенности дебюта СМА у детей. Первые симптомы возникали в возрастном диапазоне от 7 мес. до 7 лет. В наших исследованиях развитие СМА в возрасте до 1 года ($8,4 \pm 1,1$ мес.) отмечено у 22 детей (23,2 %), от 1 года до 3 лет ($20,1 \pm 7,5$ мес.) – 53 (55,8 %),

Таблица 1

Генотип мутации у пациентов со СМА II и III типов

Тип СМА	Вид генетической мутации, n (%)	
	генотип 0/0	генотип 0 / SMN1 ^m
СМА II типа (n=54)	51 (94,4)	3 (5,6)
СМА III типа (n=41)	40 (97,6)	1 (2,4)

Примечание. Генотип 0/0 – гомозиготная делеция (конверсия) экзона 7 и/или 8 экзона SMN1; генотип 0 / SMN1^m – делеция на одной аллеле и внутригенная мутация на другой аллеле.

Таблица 2

Число копий SMN2 у детей со СМА II и III типов

Тип СМА	Число копий SMN2, n (%)		
	2	3	4
СМА II типа (n=54)	3 (3,9)	46 (85,2)	5 (10,9)
СМА III типа (n=41)	-	15 (36,6)	26 (63,4)

Таблица 3

Генетический анализ родителей пациентов со СМА II и III типов

Количество обследуемых родителей пациентов со СМА	Вариант носительства делеции SMN1, n (%)	
	делеция гетерозиготного экзона 7 SMN1	наличие двух или более копий 7-го экзона SMN1 на одной хромосоме (цис-конфигурация)*
122	115 (94,3)	7 (5,7)

* Диагностировано с помощью мультиплексной амплификации зонда.

старше 3 лет ($41,9 \pm 4,0$) – 20 детей (21%). Таким образом, наиболее часто первые симптомы заболевания возникали в возрасте от 1 года до 3 лет (рисунок).

Развитие клинических проявлений заболевания родители связывали с перенесенной накануне острой респираторной вирусной инфекцией – 28 детей (29,5%), проведением вакцинации АКДС – 19 пациентов (20%), у 3 (3,2 %) появлению первых симптомов предшествовали волнения, стрессовые ситуации в детских садах или дома. У остальных 45 детей (47,4 %) начало болезни не удалось связать с какой-либо внешней причиной.

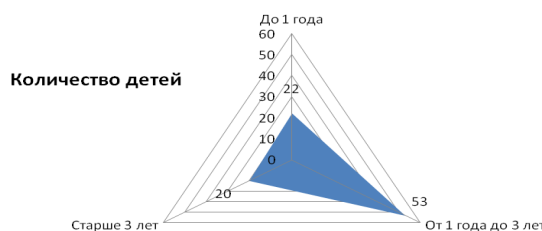
Таким образом, фактор дисрегуляции иммунного ответа играл опреде-

ленную роль в дебюте заболевания, что диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении в профилактических целях для отсрочки дебюта СМА, таким образом определяя более высокий уровень функциональных возможностей до начала заболевания.

При изучении анамнеза жизни и заболевания акцентировалось внимание на преморбидных особенностях клинико-неврологического статуса (табл. 4).

В настоящее время врачи имеют достаточно широкий спектр диагностических возможностей [2, 7], но, к сожалению, частота диагностических ошибок и поздней верификации инициальных симптомов заболевания остается высокой. Подобная дефектура также определяется недостаточ-

ной осведомленностью практических врачей первичного звена, в свою очередь, обусловленной и тем, что нет определенного разработанного клинического паттерна, позволяющего заподозрить ранние проявления СМА



Зависимость частоты возникновения СМА от возраста

Таблица 4

Клинико-неврологические симптомы до начальных проявлений СМА (n=95)

Клинические проявления	Количество	%
Дисплазия тазобедренного сустава	90	94,7
Гипермобильный суставной синдром	88	92,6
Вальгусная/варусная установка стоп	75	78,9
Опережение сверстников в психо-речевом развитии	56	58,9
Недостаточная прибавка веса	45	47,3
«Медленно стартующий ребенок» в двигательной сфере	36	37,9
Легкое кифозирование при сидении	44	46,3

Таблица 5

Инициальные проявления различных вариантов СМА у детей (n=95)

Симптом	СМА II типа (n=54)		СМА III типа (n=41)	
	абс.	%	абс.	%
Ограничение объема активных движений в конечностях	50	92,6	18	43,9
Ограничение и нарушение функции передвижения, частые падения, спотыкания, быстрая утомляемость	23	42,6	41	100
Затруднение подъема/спуска по лестнице	6	11,1	32	78
Фасцикуляция языка+интенционный тремор	48	88,9	7	17,1
Снижение манипулятивной функции рук	49	90,7	6	14,6
Слабость и гипотрофия мышц плечевого пояса и верхней части туловища	49	90,7	3	7,3

и выделить ведущие симптомы [4]. Зачастую дети длительно наблюдаются по месту жительства по поводу перинатальной энцефалопатии с синдромом двигательных нарушений или мышечной гипотонии, дисплазии тазобедренных суставов, плоскостопия или вальгусной деформации стоп [1]. Подобные ошибки в диагностике, с одной стороны, можно объяснить несвоевременным осмотром, отсутствием динамического наблюдения, неверной дифференциацией нормального и девиантного неврологического статуса, недостаточным знанием неврологами первичного звена семиотики и синдро-

мологии СМА детского возраста, ошибочной трактовкой данных анамнеза, с другой стороны - однонаправленность и «трафаретность» действий врача также сопряжена с ошибочной трактовкой семиотики и синдромологии двигательных нарушений.

Выводы. Внимательная оценка семейного анамнеза, уточнение проявлений, темпа прогрессирования и интерпретация двигательных расстройств в дебюте заболевания, являются ведущими факторами ранней клинической диагностики СМА, позволяют предусмотреть дальнейшее развитие моторных симптомов и ослож-

нений, которые утяжеляют состояние больного ребенка и влияют на витальный прогноз.

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Литература

1. Забненкова В.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики / В.В. Забненкова, Е.Л. Дадали, А.В. Поляков // Нервно-мышечные болезни. 2013;3:27-31.
2. Zabnenkova V.V. Proximal spinal muscular atrophy of types I – IV: features of molecular genetic diagnosis / V.V. Zabnenkova // Neuromuscular disease. – 2013. - №3. – P. 27-31.
3. A modified Hammersmith functional motor scale for use in multi-center research on spinal muscular atrophy / K.J. Krosschell, J.A. Maczulski, T.O. Crawford [et al.] // Neuromuscular Disorders. – 2006. - №16 (7). – P. 417-426.
4. Associations between psychological factors and health-related quality of life and global quality of life in patients with ALS: a systematic review / A.C. Van Groenestijn, E.T., Kruitwagen-van Reenen, J.M. Visser-Meily [et al.] // Health Qual Life Outcomes. – 2016. - №14 (1). – P.107.
5. Dubowitz V. Spinal Muscular Atrophy Revisited // Neuromuscul. Disord. - 2019. - № 29 (6). – P. 413-414.
6. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state / J.N. Kraszewski, D.M. Kay, C.F. Stevens [et al.] // Genet Med. - 2018. - № 20 (6). – P. 608-613.
7. Serra-Juhe C. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors / C. Serra-Juhe, F. Eduardo, E.F. Tizzano // European Journal of Human Genetics. - 2019. - №27. – P. 1774–1782.
8. Survival of patients with spinal muscular atrophy type I / C. Gregoret, G. Ottonello, T. Chiarini [et al.] // Pediatrics. - 2013. - №131:e1509-14.
9. Ross L.F. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future / L.F. Ross, J.M. Kwon // Neuroreviews. – 2019. - №20 (8):e437-e451.
10. Vaidya S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review / S. Vaidya, S. Boes // Qual. Life Res. - 2018. - №27 (12). - P. 3087-3094.