

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

PREGNANCY WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY

D. Aivazova
K. Toropov (Grigoryan)

Summary. Neuromuscular disorders, which manifest as hypotonia and weakness in newborns, can have a variety of causes: damage to the central nervous system (brain or spinal cord), peripheral nervous system or skeletal muscles. One such condition is spinal muscular atrophy (SMA), which is characterized by degeneration of cells in the anterior horn of the spinal cord and motor nuclei of the lower brainstem, leading to progressive muscle weakness and atrophy.

The incidence of spinal muscular atrophy ranges from 5 to 13 per 100000 population, and the carriage rate of the mutation that causes the disease ranges from 1:100 to 1:45, with marked interethnic variability.

Many women with spinal muscular atrophy types II, III, and IV reach fertile age and can plan a pregnancy. However, to date, there is limited data on the potential impact of pregnancy on the course of SMA and pregnancy outcomes in these patients. In addition, the use of multiple disease-modifying therapies for all types of SMA is expected to lead to an increase in the number of female SMA patients planning pregnancy in the coming years.

This article will examine the clinical aspects of spinal muscular atrophy, with an emphasis on the characteristics of pregnancy and childbirth in individuals suffering from this disease.

Objective: to analyze the literature on the course, features of management of pregnant women with SMA and the effect of disease-modifying drugs on pregnant women and the fetus while taking them.

Materials and methods: analysis of literature from open sources.

Keywords: spinal muscular atrophy, pregnant women with SMA, nusinersen, SMN1 exon 7 deletion.

Айвазова Дианна Сергеевна

Кандидат медицинских наук, доцент,
ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет
им. И.С. Тургенева»
diana.aiwazowa@yandex.ru

Торопов (Григорян) Ксения Арсеновна

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет
им. И.С. Тургенева»
grigoryan.ksenia@gmail.com

Аннотация. Нервно-мышечные нарушения, которые проявляются у новорожденных в виде гипотонии и слабости, могут иметь разнообразные причины: поражение центральной нервной системы (головного или спинного мозга), периферической нервной системы или мышц скелета. Одним из таких состояний является спинальная мышечная атрофия (СМА), которая характеризуется дегенерацией клеток передних рогов спинного мозга и двигательных ядер нижних отделов ствола мозга, что приводит к прогрессирующей слабости и атрофии мышц.

Частота спинальной мышечной атрофии колеблется от 5 до 13 на 100000 населения, а частота носительства мутации, которая вызывает заболевание, колеблется от 1:100 до 1:45 с выраженной межэтнической изменчивостью. Многие женщины со спинальной мышечной атрофией II, III и IV типов достигают фертильного возраста, и могут планировать беременность. Однако на сегодняшний день ограниченные данные о потенциальном влиянии беременности на течение СМА и исходы беременностей у этих пациенток. Кроме того, ожидается, что использование нескольких модифицирующих заболевание методов лечения всех типов СМА приведет к увеличению числа женщин-пациентов со СМА, планирующих беременность в ближайшие годы.

В этой статье будут рассмотрены клинические аспекты спинальной мышечной атрофии с упором на особенности беременности и родов у лиц, страдающих данным заболеванием.

Цель: провести анализ литературы о течении, особенностях беременности и родов женщин со СМА.

Материалы и методы: анализ литературы из открытых источников.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, беременные со СМА, нусинерсен, делеций экзона 7 SMN1.

Этиология

СМА — это генетическое заболевание, которое наследуется аутосомно-рецессивно и связана с хромосомой 5q. Различные формы 5q-SMA вызваны дуаллельными делециями или мутациями гена SMN1 на хромосоме 5q13.2, что приводит к дефициту белка SMN1 [1]. Чаще всего распространена делеция экзона 7 (до 90–94 % пациентов с клинически типичной СМА имеют гомозиготные делеции экзона 7).

Белок SMN принимает участие в синтезе мРНК в мотонейронах, а также может ингибировать апоптоз. Раз-

личие в активности белка SMN частично связано с модифицирующим геном, называемым мотонейроном выживания 2 (SMN2). Гены SMN1 и SMN2 идентичны более чем на 99 % и лежат в инвертированной дупликации на хромосоме 5q13.2. SMN1 лежит в теломерной форме SMN2. Основное различие между ними заключается в переходе С на Т в экзоне 7 SMN2. Это изменение приводит к образованию усеченного, нефункционального белка SMN из большинства мРНК, происходящих из SMN2. Однако примерно в 10–15 % случаев мРНК SMN2 содержит экзон 7 и может продуцировать функциональный полно-размерный белок SMN [2]. Таким образом, потеря белка SMN1 частично компенсируется синтезом белка SMN2, механизмом, который объясняет некоторую, но не всю

фенотипическую изменчивость у пациентов со СМА. Тяжесть заболевания при СМА обычно обратно коррелирует с числом копий SMN2, которое варьируется от 0 до 8 в нормальной популяции, и в меньшей степени с уровнем белка SMN. Наличие четырех и более копий SMN2 связано с более мягким фенотипом.

Клинические особенности

Заболевания СМА характеризуются дегенерацией клеток передних рогов спинного мозга и двигательных ядер нижних отделов ствола мозга, что приводит к прогрессирующей мышечной слабости и атрофии. На сегодняшний день заболевания классифицируются на 4 типа в зависимости от возраста начала и клинического течения. СМА типа 0 (пренатальное начало) и СМА типа 1 (начало в младенческом возрасте) являются наиболее распространенными и тяжелыми типами. СМА типа 2 и 3 типа имеют более позднее начало и менее тяжелое течение. СМА типа 4 (начало у взрослых) является наименее тяжелым типом. Тяжесть заболевания при СМА обычно обратно коррелирует с количеством копий SMN2, которое варьируется в нормальной популяции, и в меньшей степени с уровнем белка SMN.

Пациенты со всеми формами СМА имеют диффузную симметричную слабость проксимальных мышц, более выраженную в нижних конечностях, чем в верхних, а также отсутствие или заметное снижение глубоких сухожильных рефлексов. Кроме того, СМА связана с рестриктивной прогрессирующей дыхательной недостаточностью, особенно СМА типа 0 и типа 1.

Матери больных пациентов со СМА 0 отмечают уменьшение или потерю движений плода на поздних сроках беременности. При рождении у младенцев со СМА типа 0 наблюдается выраженная слабость и гипотония, часто с арефлексией, лицевой диплегией и врожденными пороками сердца. Может наблюдаться артрогрипоз (множественные контрактуры суставов). Смерть наступает от дыхательной недостаточности в возрасте шести месяцев, чаще в возрасте до 1 месяца. У младенцев со СМА неонатального начала могут наблюдаться признаки последовательности деформаций гипокинезии плода, включая многоводие, задержку внутриутробного развития, аномалии скелета с множественными суставными контрактурами и легочную гипоплазию [3]. Младенцы со СМА типа 0 обычно имеют только одну копию SMN2.

СМА типа 1 также известна как детская спинальная мышечная атрофия или болезнь Верднига-Гоффмана. Обычно он проявляется после рождения, но в возрасте до шести месяцев. Заболевшие младенцы могут выглядеть нормальными до появления симптомов, но вскоре у них развивается тяжелый симметричный вялый паралич, и они никогда не достигают способности сидеть

без поддержки. Слабость бульбарных мышц приводит к слабому плачу, плохим сосательным и глотательным рефлексам, скоплению секрета, фасцикуляциям языка и повышенному риску аспирации и задержки развития.

Симптомы быстро прогрессируют, и большинство детей умирают в возрасте до двух лет от дыхательной недостаточности. Пациенты со СМА 1 типа обычно имеют две или три копии гена SMN2.

СМА типа 2 — промежуточная форма (болезнь Дубовица) составляет примерно 20 % случаев и имеет менее тяжелое течение, чем тип 1. СМА типа 2 чаще всего проявляется в возрасте от 3 до 15 месяцев. Способность сидеть без посторонней помощи достигается, но может быть и с задержкой. Однако ребенок никогда не сможет самостоятельно стоять и ходить. Мышечная слабость приводит к прогрессирующему сколиозу почти у всех больных. Умение сидеть самостоятельно обычно теряется в подростковом возрасте. Согласно исследованиям выявлено, что 2/3 людей со СМА типа 2 были живы в возрасте 25 лет [4]. Пациенты со СМА 2 типа обычно имеют три копии SMN2.

СМА типа 3 — ювенильная форма (болезнь Кугельберга-Веландера) составляет примерно 30 %. Начало обычно происходит в возрасте от 18 месяцев до зрелого возраста. У пациентов наблюдается проксимальная слабость с преимущественным поражением больше ног, чем руки. Это проявляется трудностями при подъеме по лестнице и частыми падениями. Может развиваться деформация стопы. У большинства из них не развивается сколиоз или изнурительная слабость дыхательных мышц. СМА типа 3 связана с нормальной продолжительностью жизни. Пациенты со СМА типа 3 обычно имеют три или четыре копии SMN2.

СМА типа 4 составляет менее 5 % случаев. Начало заболевания колеблется в пределах 30 лет и больше. Все двигательные показатели достигнуты, способность передвигаться обычно сохраняется на протяжении всей жизни, продолжительность жизни нормальная. Пациенты со СМА 4 типа обычно имеют от четырех до восьми копий SMN2.

Многие женщины со СМА II, III и IV типов достигают зрелого возраста с клинической картиной, которая может варьировать от минимальных двигательных нарушений до почти полной потери двигательных навыков. Следует учитывать, что многие пациентки со СМА III типа самостоятельно передвигаются во время беременности, в то время как все женщины со II типом прикованы к инвалидной коляске.

Диагностика

Диагноз СМА у женщин детородного возраста следует подозревать при наличии любой необъяснимой сла-

бости или гипотонии. Из анамнеза может быть известно о трудностях при движении, потере двигательных навыков, слабости проксимальных мышц, гипорефлексии или арефлексии, фасцикуляции языка и признаках заболевания нижних мотонейронов при осмотре. Молекулярно-генетическое тестирование с целевым анализом мутаций может подтвердить диагноз СМА путем выявления гомозиготных делеций экзона 7 SMN1 [5]. Делеция экзона 7 на сегодняшний день является наиболее распространенной мутацией при СМА, но встречаются и точковые мутации. Отсутствие патогенной мутации SMN1 ставит под сомнение диагноз.

Ранее широко применялся метод электромиографии и мышечная биопсия. Но теперь, когда молекулярно-генетическое тестирование широко доступно, они применяются редко. Электромиография при СМА показывает аномальную спонтанную активность с фибрилляциями и острыми положительными волнами. Средняя продолжительность и амплитуда потенциалов действия двигательных единиц увеличены, многие из них являются полифазными. Биопсия мышц выявляет большие группы циркулярных атрофических мышечных волокон 1-го и 2-го типа, вкрапленных среди пучков гипертрофированных волокон 1-го типа. Увеличенные волокна были реиннервированы за счет отрастания уцелевших нервов и теперь в 3–4 раза больше, чем обычно.

Беременность

Исторически наличие нервно-мышечных заболеваний считалось противопоказанием для беременности. Слабость мышц брюшной стенки, нарушение функции дыхания и жизненной емкости легких, риски, связанные с общей анестезией, а главное отсутствие методических указаний настораживали врачей и пациентов. Однако по мере развития медицины количество сообщений об успешных беременностях у женщин со СМА или другими нервно-мышечными заболеваниями увеличивается, тем самым вдохновляя других пациенток родить ребенка. Опыт показывает, что успешная беременность возможна при СМА. Женщины со СМА, как правило, имеют хорошие результаты и предпочитают иметь более одной беременности [6]. Опрошенные женщины утверждают, что во время беременности чувствуют себя сильнее и удовлетвореннее. Следует отметить, что у ситтеров чаще наблюдались осложнения во время родов и преждевременные роды.

Пациентам со СМА зачастую родоразрешение проводят путем кесарева сечения. Вагинальные роды возможны не противопоказаны, поскольку матка имеет автономную иннервацию и не должна поражаться заболеванием [7,8].

Имеются ограниченные ретроспективные данные, которые позволяют предположить, что беременность

у женщин со СМА часто осложняется преждевременными родами [7].

Тем не менее, не было обнаружено никаких вредных последствий для плода [9].

Осложнения во время беременности и родах

Есть ряд осложнений течения беременности и родов, который наблюдаются у беременных со СМА.

В первую очередь это связано с выраженной слабостью мышц. Слабость дыхательных мышц часто приводит к затруднению выведения мокроты из нижних дыхательных путей и гиповентиляции. Во время беременности, особенно на поздних сроках в норме из-за увеличенной в размерах матки органы брюшной полости поджаты вверх и снижают степень вентиляции нижних отделов легких. У женщин со СМА могут усугубиться симптомы нарушения мукоциллиарного клиренса.

При СМА при тяжелом течении отмечается слабость мышц живота. В результате это приводит к неэффективным схваткам во время родов. Кроме продления потужного периода [10], слабость дыхательной мускулатуры, сколиоз и снижение легочной функции (которые развились еще до наступления беременности) приводят к развитию дыхательной недостаточности у женщины и гипоксии у плода во время потужного периода, что угрожает жизни и здоровью матери и ребенку.

Женщины со СМА могут испытывать усиление мышечной слабости после второго триместра и/или задержку послеродового восстановления. В одном клиническом случае сообщалось о протекавшей без осложнений беременности с кесаревым сечением. В последствие наблюдалась выраженная мышечная слабость с одышкой и бульбарным синдромом, которые длились 1–2 недели [11]. Затем двигательная функция восстановилась до исходного уровня.

При проведении анкетирования у 58 женщин выявлено, что 74 % матерей сообщили об усилении слабости во время беременности, которая сохранялась после родов у 42 % [12].

У пациенток со СМА часто развивается сколиоз, вызванный мышечной слабостью. В условиях повышенной нагрузки на все суставы, позвоночник вследствие повышения массы тела, смещения центра тяжести из-за выпирающего вперед живота, у беременных со СМА может усиливаться болевой синдром в пояснице и спине в целом. В ряде случаев ношение корсета неэффективно, что может стать причиной проведения хирургической коррекции.

Кроме того, у женщин может деформироваться таз из-за заболевания, его размеры могут уменьшаться, что может затруднить роды вагинальным способом, приводя к развитию во время родов клинически узкого таза. Также контрактуры ног могут затруднить правильное размещение пациентки на операционном столе, безопасное и правильное выведение головки плода [13]. В случае необходимости оказания акушерской помощи недостаточное разведение ног может усложнять оказание помощи (например, наложение щипцов).

Тяжелая деформация позвоночника существенным образом усложняет проведение спинальной и эпидуральной анестезии. Поэтому предпочтительнее региональная анестезия или наркоз [14]. Если необходима общая анестезия, следует избегать применения деполяризующих мышечных блокаторов [15].

Все вышеперечисленные условия подтверждают, что методом родоразрешения у женщин со СМА является кесарево сечение.

С появлением болезней модифицирующих препаратов у пациенток со СМА возникла еще одна проблема. Взрослым небеременным женщинам с умеренными симптомами СМА предлагается лечение нусинерсеном или ризидипламом. Однако эффективность лечения модифицирующими болезнями препаратами ограничена у лиц, которые имеют тяжелые контрактуры или сколиоз, что может развиваться у беременных со СМА.

Также данные о применении болезней модифицирующих препаратов у беременных и рожавших ограничены, что ограничивает их возможности в проведении терапии данным способом.

Беременность и роды осложняют течение СМА посредством усиления нагрузки на респираторную систему, опорно-двигательную, усиления слабости, повышают риски во время родов. Тем не менее женщина,

страдающая тяжелым наследственным дегенеративным заболеванием, способна выносить беременность и родить относительно здорового с генетической точки зрения ребенка [16].

Выводы

Ведение беременности и родов у пациенток со СМА должна учитывать как потребности плода, так и матери. Важным является определение времени родов, возможности инструментального или оперативного родоразрешения, оценка анестезиологического риска, возможность грудного вскармливания.

Важно отметить следующее:

- частота осложнений со стороны матери и плода у женщин со СМА не выше, чем в общей популяции;
- недоношенность и оперативные роды чаще возникают при СМА при беременности из-за нарушения мышечной и дыхательной функции;
- предпочтительна региональная анестезия; если необходима общая анестезия, следует избегать применения деполяризующих мышечных блокаторов;
- во время беременности вентиляция легких может ухудшиться, и в этом случае рекомендуемым лечением является неинвазивная вентиляция легких;
- у значительной части женщин отмечается стойкое обострение слабости.

Для ведения беременных и проведения родоразрешения требуется присутствие команды специалистов, которые профилируются по данному заболеванию. Но ввиду ограниченности данных о ведении и родоразрешении у больных со СМА данная задача становится сложной. Обзор современной литературы и обмен опытом среди врачей поможет усовершенствовать медицинскую помощь беременным с СМА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pellizzoni L, Kataoka N, Charroux B, Dreyfuss G. A novel function for SMN, the spinal muscular atrophy disease gene product, in pre-mRNA splicing. *Cell* 1998; 95:615.
2. 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.
3. González De Dios J, Martínez Frías ML, Arroyo Carrera I, et al. [Role of signs of fetal hypokinesia in the diagnosis of spinal muscular atrophy of neonatal onset]. *Ann Esp Pediatr* 2002; 56:233.
4. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 1995; 52:518.
5. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11:443.
6. Bencivenga RP, Zoppi D, Russo A, Cassano E, Tozza S, Iodice R, Dubbioso R, Manganelli F, Ruggiero L. Pregnancy experience in women with spinal muscular atrophy: a case series. *Acta Myol*. 2023 Sep 30;42(2-3):60–64. doi: 10.36185/2532-1900-316. PMID: 38090543; PMCID: PMC10712658.
7. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Ignatius J, et al. Pregnancy and spinal muscular-atrophy. *J Neurol* 1992;239:26–30
8. Carter GT, Bonekat HW, Milio L. Successful pregnancies in the presence of spinal muscular atrophy: two case reports. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:229–31

9. Setyaningrum CTS, Harahap ISK, Nurputra DK, Rachman IT, Harahap NIF. Managing pregnancy in a spinal muscular atrophy type III patient in Indonesia: a case report. *J Med Case Rep.* 2022 Jan 16;16(1):14. doi: 10.1186/s13256-021-03226-1. PMID: 35033190; PMCID: PMC8761282.
10. (Pearn J. Autosomal dominant spinal muscular atrophy: a clinical and genetic study. *J Neurol Sci* 1978;38:263–75),
11. Yim R, Kirschner K, Murphy E, et al. Successful pregnancy in a patient with spinal muscular atrophy and severe kyphoscoliosis. *Am J Phys Med Rehabil* 2003;82:222–5
12. Elsheikh BH, Zhang X, Swoboda KJ, Chelnick S, Reyna SP, Kolb SJ, Kissel JT. Pregnancy and delivery in women with spinal muscular atrophy. *Int J Neurosci.* 2017 Nov;127(11):953–957. doi: 10.1080/00207454.2017.1281273. Epub 2017 Feb 5. PMID: 28102719.
13. Howarth L, Glanville T. Management of a pregnancy complicated by type III spinal muscular atrophy. *BMJ Case Rep.* 2011 Feb 17;2011:bcr1020103402. doi: 10.1136/bcr.10.2010.3402. PMID: 22707496; PMCID: PMC3062843.
14. Argov Z, de Visser M. What we do not know about pregnancy in hereditary neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2009;19:675–9
15. Abati E, Corti S. Pregnancy outcomes in women with spinal muscular atrophy: A review. *J Neurol Sci.* 2018 May 15;388:50–60. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.001. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29627031.
16. Ушакова И.А., Шибельгут Н.М., Гнусарев И.А., Литовченко Е.В., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И. Беременность и роды у больной спинальной мышечной атрофией (клинический случай) // *Мать и Дитя в Кузбассе.* 2020. №2(81). С. 77–80. DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10027

© Айвазова Дианна Сергеевна (diana.aiwazowa@yandex.ru); Торопов (Григорян) Ксения Арсеновна (grigoryan.ksenia@gmail.com)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»