

Нугас булчингийн хатангирал: тархварзүй, оношилгоо, генийн эмчилгээний талаарх сүүлийн үеийн чиг хандлага

*Саранцэцэг Т.¹, Эрдэнэтуяа Д.¹, Есүхэй Б.², Хандсүрэн Б.¹, Оюунгэрэл Б.¹,
Болормаа Д.¹, Мандахнар М.¹, Туул О.³, Юндэндаш Д.²,
Ням-Эрдэнэ Н.², Батчимэг Б.², Мөнхбаяр С.², Чимэглхам Б.¹*

¹Анагаах ухааны хүрээлэн, Мэдрэл судлалын сектор

²Анагаах ухааны хүрээлэн, Эрдэм шинжилгээний төв лаборатори

³Эх, хүүхдийн эрүүл мэндийн үндэсний төв, Мэдрэлийн тасаг

Цахим шуудан: sarantsetseg.ims@mnums.edu.mn

Abstract

Spinal muscular atrophy: recent achievements in epidemiology, testing and gene therapy

*Sarantsetseg T.¹, Erdenetuya D.¹, Yesukhei B.², Khandsuren B.¹, Oyungerel B.¹,
Bolormaa D.¹, Mandakhnar M.¹, Tuul O.³, Yundendash D.², Nyam-Erdene N.²,
Batchimeg B.², Munkhbayar S.², Chimeglkham B.¹*

¹Department of Neurology, Institute of Medical Sciences, Mongolia

²Scientific Research Laboratory, Institute of Medical Sciences, Mongolia

³Department of Neurology, National Center for Maternal and Child Health of Mongolia

Background

Spinal Muscular Atrophy (SMA), an autosomal recessive disorder characterized by lower motor neuron loss, leads to progressive muscle weakness and atrophy. With a neonatal incidence ranging from 1:6000 to 1:11000, individuals affected by SMA face challenges in locomotor function. The advent of newborn screening tests, early diagnostic techniques, and the introduction of gene therapy have, however, shown promise in enabling the acquisition of these motor skills.

Objective

This review article seeks to shed a light on current understandings of the epidemiology, clinical presentations, diagnostic methods, and treatments for spinal muscular atrophy, highlighting cutting-edge approaches within the discipline.

Methods

A thorough search was conducted on PubMed, Cochrane, National Institutes of Health, and Web of Science databases for recent research articles concerning SMA's incidence, prevalence, clinical manifestations, early detection, genetic testing and contemporary gene therapy.

Results

The prevalence of SMA stands at 1-2 cases per 100,000 population, with an incidence of approximately 8 cases per 100,000 live births. Pre-1995 studies exhibited varying prevalence rates due to using non-molecular-biological methods, small localized populations, diagnostic errors, and regional characteristics. Diagnosis involving Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), quantitative polymerase chain reaction (qPCR), or next-generation sequencing (NGS) analysis to confirm SMN1 and SMN2 gene status aids in identifying carriers and SMA subtypes. Countries implementing newborn screening programs have demonstrated early SMA detection in asymptomatic newborns, contributing to reduced mortality and disability rates. Currently, several types of gene therapy are being used in the treatment of SMA.

Conclusion

The epidemiology of SMA varies between countries and regions. It is fully possible to confirm the disease, identify carriers and subtypes. The inclusion of SMA in newborn early detection programs is crucial for reducing infant mortality and disability, and several gene therapies have received approval

from relevant authorities for SMA treatment. In Mongolia, it is possible to introduce tests to confirm the disease and determine carriers and subtypes.

Keywords: Motor neuron disease, newborn screening, SMN1 gene deletion, gene therapy

Pp. 75-83, Table 1, References 50

Хураангуй

Үндэслэл

Нугас булчингийн хатангирал (НБХ) өвчин аутосомын рецессив хэлбэрээр удамшдаг, доод мотор нейроны алдагдлаар илэрдэг, давшингуй явцтай булчингийн сулрал, хатангирал үүсгэдэг эмгэг юм. НБХ-тай өвчтөнүүд хэзээ ч суух, зогсох, алхах зэрэг чадваргүй байсан бол энэ эмгэгийг үүсгэгч ген, генетикийн оношилгоог судлан тодорхойлж, нярайн скрининг шинжилгээ нэвтэрсэнтэй холбоотойгоор өвчнийг эрт үед оношилж, генийн эмчилгээг эхэлснээр эмчлэх боломж нээгдсэн байна.

Зорилго

Нугас булчингийн хатангирал өвчний тархварзүй, оношилгоо, эрт илрүүлэг, эмчилгээний талаарх мэдээллийн хайлт хийж, орчин үеийн хандлагыг тодорхойлох.

Материал, арга зүй

НБХ өвчний өвчлөл, тархалт, эмнэлзүй, эрт илрүүлэг, оношилгоо, сүүлийн үед нэвтэрсэн дэвшилтэт ген эмчилгээний талаар интернэтэд нийтлэгдсэн судалгааны өгүүллүүдийг Pubmed, Cochrane, National Institutes of Health, Web of Science мэдээллийн сангаас хайлт явууллаа.

Үр дүн

Хайлтын дүнд давхардсан тоогоор НБХ өвчний тархалтын талаар 352, өвчлөлийн талаар 346, эмнэлзүй ба ангилал, дэдхэв 1337, генетик 2465, нярайн эрт илрүүлэг 152, эмчилгээний талаар 2015 эрдэм шинжилгээний өгүүлэл 1974-2023 оны хооронд нийтлэгдсэн байна. Эдгээрээс тоймлон дүгнэж бичлээ. НБХ өвчний тархалт 100,000 хүн ам тутамд 1-2, өвчлөл 100,000 амьд төрөлтөнд 8 орчим тохиолдол бүртгэгдсэн байна. НБХ өвчний оношийг баталгаажуулахад молекул-генетикийн хэд хэдэн аргыг судлан нэвтрүүлсэн байна. Эдгээр шинжилгээгээр НБХ өвчнийг оношлох, тээгч, дэд хэвшинжийг тодорхойлох боломжтой байна.

НБХ өвчний нярайн скрининг программ хэрэгжүүлж байгаа улс орнуудын туршлагаар шинэ нярайд эмнэлзүйн илрэлгүй үед уг өвчнийг оношилж, нярайн нас баралт, хөгжлийн

бэрхшээлийг бууруулах ач холбогдолтой байгааг харуулж байна.

Одоогийн байдлаар НБХ өвчний үеийн эмчилгээнд генийн хэд хэдэн төрлийн эмчилгээ хийж байна.

Дүгнэлт

НБХ өвчний тархварзүй газарзүй, улс үндэстний хооронд хэлбэлзэлтэй байна. НБХ өвчнийг батлах, тээгч болон дэдхэвийг тодорхойлох бүрэн боломжтой байна. Нярайн эрт илрүүлгийн хөтөлбөрт НБХ өвчнийг оруулах нь нярайн эндэгдэл, хөгжлийн бэрхшээлийг багасгах ач холбогдолтойн зэрэгцээ генийн хэд хэдэн эмчилгээг нэвтрүүлсэн нь нэг талаас өвчний явцыг удаашруулах, сайжруулах эерэг үр дүнтэй боловч нөгөө талаас үр дүнгүй тохиолдолд эмчилгээг хэрхэн үргэлжлүүлэх талаар дараагийн асуудалтай тулгарч байна. Монгол улсад НБХ өвчнийг батлах, тээгч ба дэдхэвийг тогтоох шинжилгээг нэвтрүүлэх боломжтой байна.

Түлхүүр үг: Хөдөлгөөний нейроны өвчин, нярайн скрининг, SMN1 генийн делеци, генийн эмчилгээ

Үндэслэл

Нугас булчингийн хатангирал (НБХ) өвчин бол аутосом рецессив хэвшинжээр удамшдаг, хөдөлгөөний нейроны амьд үлдэх уураг (survival motor neuron (SMN) protein)гийг кодолдог SMN1, SMN2 генийн делеци мутацийн улмаас үүсдэг. SMN1 генийн гомозигот делеци НБХ-тай хүмүүсийн 95%-д илэрдэг [1]. НБХ өвчний оношийг баталгаажуулахад SMN1 ба SMN2 генийн тоон анализ шинжилгээ хийдэг. НБХ нь эдгэрэшгүй өвчин боловч нярайн тандалт шинжилгээгээр эрт үед нь оношилсноор хүндрэл багасах, нас баралт буурах боломжтой болж байна. Одоогийн байдлаар НБХ өвчний үеийн эмчилгээнд Америкийн Хүнс, эмийн холбоо болон Европын Эмийн холбооноос зөвшөөрсөн SMN2 сплайсинг модулятор ба ген орлуулах эмчилгээ эмнэлзүйд өргөн ашиглагдаж байна [2].

Манай улсад 1997 оноос эхлэн АНУ, ХБНГУ-ын хүрээлэнтэй хамтран болон бие даан мэдрэлийн удамшлын өвчний тархалт, эмнэлзүйн судалгааг Монгол улсын нийт хүн амд хийж, 13 төрлийн 20 орчим нэршлийн өвчин байгааг судлан тогтоосон. Тэдгээрийн нэг болох НБХ өвчний тархалт Улаанбаатар хотын хүн амын дунд 100'000 хүн амд 0.5 давтамжтай байгааг тогтоосон бөгөөд энэхүү өвчний 4 дэдхэв манай орны хүн амд тохиолдож байгааг илрүүлсэн байдаг [3].

Манай улсад 2014 онд нярайн тандалт-скрининг шинжилгээний хөтөлбөр батлагдаж, шинээр мэндэлж буй нярайг 4 төрлийн тандалт шинжилгээнд хамруулж байна [4].

2020 онд НБХ өвчний SMN1 генийн мутацийг илрүүлэх ОУ-ын хамтарсан судалгаанд монгол судлаач (П.Жамьян) хамтарч оролцсон байдаг. Судалгаанаас гарсан гол үр дүн нь хатаасан цусны толбо ашиглаж, SMN1 генийн хуулбарын тоогоор НБХ өвчний тээгчийг тодорхойлсон байна [5].

Цаашид манай улсад НБХ өвчнийг оношлох, эрт илрүүлгийн тандалт шинжилгээ-скрининг программ хэрэгжүүлэн явуулах боломжтой эсэх болон эмчилгээний дэвшилт аргуудыг практикт нэвтрүүлэх талаар өргөн хүрээний мэдлэг мэдээллийг олж суралцах шаардлага тулгарч байна.

Зорилго

Нугас булчингийн хатангирал өвчний тархварзүй, оношилгоо, эрт илрүүлэг, эмчилгээний талаарх мэдээллийн хайлт хийж, орчин үеийн хандлагыг тодорхойлох.

Материал, арга зүй

НБХ өвчний өвчлөл, тархалт, эмгэг жам, эрт илрүүлэг, сүүлийн үед нэвтэрсэн дэвшилтэт ген эмчилгээний талаар интернэтэд нийтлэгдсэн судалгааны өгүүлүүдийг Pubmed, Cochrane, National Institutes of Health, Web of Science зэрэг мэдээллийн сангаас хайлт явууллаа.

Үр дүн

Хайлтын дүнд давхардсан тоогоор дараах мэдээлэл илэрсэн. Үүнд: НБХ өвчний тархалтын талаар 352, өвчлөлийн талаар 346, эмнэлзүй ба ангилал, дэдхэв 1337, ген болон генетик 2465, нярайн эрт илрүүлэг 152, эмчилгээний талаар 2015 эрдэм шинжилгээний өгүүлэл, тойм өгүүлэл, системт анализ, мета-анализ 1954-2023 оны хооронд нийтлэгдсэн байна. Эдгээрээс тоймлон дүгнэж бичлээ.

Нугас булчингийн хатуурал өвчний тархалт ба өвчлөл

Өнөөдрийг хүртэл НБХ өвчний тархалт, тохиолдлыг үнэлэх цөөнгүй судалгаа хийгдсэнээс ихэнх нь 1995 оноос өмнө буюу өвчин үүсгэгч генийг тодорхойлохоос өмнө хийгдсэн тул генетикийн бус эмнэлзүйн оношлогооны шалгуурыг ашигласан байдаг [6].

НБХ өвчин ихэнх тохиолдолд 100,000 хүн тутамд 1-2 тохиолдлын давтамжтай байдаг. Зарим судалгаагаар арай өндөр тархалт, тухайлбал, Италийн Болонья хотод хийсэн (1992) судалгаагаар <20 насны 100,000 хүнд ногдох тархалт 6.6 байна [7]. Скандинавын гурван судалгаагаар ≤18 насны 100,000 хүн амд тархалт 4.2 ба <16 насны 100,000 хүнд 3.2-2.8 байна [8-10]. Энэ нь НБХ өвчний өвчлөлийн бүс нутгийн онцлог, ялангуяа удмын сангийн ялгааг илэрхийлж болно. Уг өвчний тархалтын ялгавартай байдал дараах хэд хэдэн хүчин зүйлээс хамаарч болох талтай. Үүнд: судалгааг жижиг бүс нутагт хийж, улмаар цөөн тооны хүн амд судалсан, НБХ гэх мэт ховор өвчний хувьд тохиолдлын тоог илрүүлэхэд алдаа гаргах, ихэнх судалгаанууд зөвхөн хүүхдүүдийг хамруулж судалсан зэрэг нь тоон үзүүлэлтийг нэмэгдүүлэхэд нөлөөлж болзошгүй юм. Шведэд хийсэн судалгаагаар тархалт өндөр байгаа нь Шведэд эрүүл мэндийн тогтолцоо сайн хөгжсөн, тохиолдол бүрийг генетикийн шинжилгээгээр баталдагтай холбоотой байж болох талтай [11-13]. Зүүн хойд Саудын Арабад хийсэн судалгаагаар 6.5 буюу өндөр тархалттай байгааг тогтоожээ. Ойрхи Дорнодод НБХ өвчний тархалт Европтой харьцуулахад өөр байж болох ч төрөл ойртолтын тархалт өндөр байгаатай холбон тайлбарлаж болох юм [14].

Нярайн скринингийг зарим оронд өргөнөөр хийдэггүй тул тохиолдлыг тооцоолохын тулд фенотипээр өвчтөнүүдийн тоог гарган ашигладаг. НБХ өвчний бүх хэв шинжийн өвчлөлийг нийлбэрээр үнэлэхэд дунджаар 100,000 амьд төрөлтөд 8 орчим тохиолдол (~12,000/1) байдаг [15]. Зарим судалгаанаас харахад өвчлөл арай бага эсвэл өндөр байна. Исландад хийсэн судалгаагаар 100,000 амьд төрөлтөд 13.7, Словак улсад хийсэн судалгаагаар 100,000-д 17.8 тохиолдол бүртгэгдсэн боловч зарим мэдээлэл дутуугаас эдгээр үр дүнг тайлбарлахад хүндрэл учруулж байна [16,17]. Саяхан Кубад үндэсний бүртгэлийн сангаас хайлт хийсэн судалгаагаар 100,000-д 5.0 буюу бага өвчлөл тогтоосон бөгөөд өвчтөнүүдийн 70 орчим хувь нь генетикийн хувьд батлагдсан байна [18].

Судалгаанд мөн НБХ I дэдхэвтэй хүмүүсийг арьс өнгөний хувьд судалсан ба дийлэнх нь цагаан арьстан (30/36), 5/36 нь холимог арьстан, 1/36 нь өнгөт арьстан байв. Үүнийг Кубын хүн амын арьсны өнгөтэй холбож тайлбарлаж болох ч харьцангуй олон цагаан арьстнууд өвчилсөн хэвээр байна. Үүнийг тайлбарлаж болох хэд хэдэн шалтгаан бий. Нэгдүгээрт, үндэстэн хоорондын өвчлөлийн ялгаатай байдал. Мөн, Хиспаникуудын дунд НБХ тээгчийн давтамж бага байдаг гэсэн мэдээ байдаг [19-21].

Нугас булчингийн хатангирал өвчний эмнэлзүйн дэдхэв

НБХ өвчний эмнэлзүйг анх 1891 онд Г. Вердниг “Мөчдийн угийн булчингийн давшингуй хатангиршилтай” ах, дүү 2 нярайг тодорхойлон бичсэнээс хойш энэхүү өвчний 5 дэдхэвийг тогтоосон. НБХ өвчний дэдхэв голчлон SMN2

генийн хуулбарын тоотой урвуу хамааралтай байдаг [22]. Хэдийгээр НБХ өвчний ангилал олон янз, заримдаа төвөгтэй, тухайлбал НБХ 1а, 1б, 1в гэх мэтчилэн зөвхөн нэг дэдхэв дахин ангилагддаг боловч 2015 онд W.D. Arnold нар НБХ өвчний ангиллыг хялбарчилж, танилцуулсан нь ихээхэн хэрэглэгдэж байна (Хүснэгт 1) [23].

Эмнэлзүйн шинж тэмдгийн хувьд хүүхдэд хипотони, проксималь булчингийн даамжрах явцтай сулрал хатангирал хоёр талд тэгш хэмтэй байх, доод мөчдийн булчин давамгайл өртсөн байх, нүүрний булчин харьцангуй хэвийн байх ч бульбар булчингийн сулрал зэрэг шинжээр илэрдэг. Хавирга хоорондын булчин суларсан ч өрцний булчин харьцангуй хадгалагдсанаас үүдэн “хонх хэлбэрийн цээж” болон парадоксал амьсгал ажиглагддаг [2].

Table 1. SMA clinical manifestations, subtypes, SMN2 copy number

| Type | Age of onset | Requires respiratory support at birth | Able to sit | Able to stand | Able to walk | Life expectancy | Predicted SMN2 copy number |
|----------------------|--------------|---------------------------------------|-------------|---------------|--------------|-----------------|----------------------------|
| 0 | Prenatal | Yes | No | No | No | <6 months | 1 |
| 1 Werdnig-Hoffman | <6 months | No | No | No | No | <2 years | 2 |
| 2 Dubowitz | 6-18 months | No | Yes | No | No | 10-40 years | 3 |
| 3 Kugelberg-Welander | >18 months | No | Yes | Yes | Assisted | Adult | 3-4 |
| 4 | > 5 years | No | Yes | Yes | Yes | Adult | > 4 |

НБХ-тай нярайн эмнэлзүйн үзлэгээр тодорхойлох шалгуур үзүүлэлтүүдийн нэгд хөдөлгөөний үйл ажиллагааг үнэлэх сорил (Chor Intend-Филадельфийн хүүхдийн эмнэлгийн нярайн мэдрэл булчингийн эмгэгийн

сорил) хамгийн их хэрэглэгддэг. Сүүлийн үед шинэчилсэн Revised Hammersmith Scale (RHS) шалгуураар, хөдөлгөөний үйл ажиллагааг оноогоор үнэлж, НБХ өвчний аль ч хэлбэрийн үед ашиглах болсон [24].

Нугас булчингийн хатангирал өвчний эрт илрүүлэг, оношилгоо

Нярайн скрининг шинжилгээ

Дэлхий дахинаа 1965 оноос нярайн скрининг шинжилгээ хийж эхэлсэн байдаг ба одоогоор 80 гаруй орны 475 гаруй лабораторид 40 гаруй нэр төрлийн эмгэгийг илрүүлэх шинжилгээ хийдэг байна [25].

Tamara Dangouloff нар (2021) дэлхийн улс орнуудын НБХ өвчний нярайн скринингийн талаар 152 оронтой холбогдон асуулга авч, судалсан бөгөөд 82 орны 87 багаас хариу хүлээн авсан. Судалгааны дүнгээр НБХ өвчний нярайн скрининг 9 программыг тогтоосон. 2021

оны байдлаар дэлхийн нярай хүн амын зөвхөн 2% нь НБХ өвчний илрүүлэгт хамрагдаж байна гэж тэмдэглэжээ [29].

Австрали, Бельги, Канад, Герман, Итали, Тайвань болон Япон зэрэг хэд хэдэн улс оронд нярайн скрининг программ хэрэгждэг.

Хатаасан цусны дээж (DBS-dried blood cell) ашиглан бодит хугацааны ПГУ явуулж SMN1 генийн 7-р экзоны гомозигот делецийг илрүүлж, SMN1, SMN2 генийн 7, 8-р экзоны тоон хуулбарыг MLPA (multiplex ligation-dependent

probe amplification) аргыг ашиглан илрүүлж байна [26].

2018 онд хийсэн D'Silva нарын Австралид хийсэн судалгаагаар нярайн скрининг хэрэгжүүлэх бэлэн байдал бүрэн хангагдаагүй болох нь харагдсан [27]. Австралид SMN2 генийн 4 хуулбартай хүүхдийн тохиолдол бусад улстай харьцуулахад маш бага байдаг. SMN2 генийн тоон хуулбараас шалтгаалан эмчилгээнд өөрчлөлд ордог тул генийн тоон хуулбарыг алдаатай гаргасан тохиолдолд эмчилгээнд алдаа гарах эрсдэлтэй. Энэ судалгаагаар цаг тухайд эмчилгээг эхлүүлэхийн тулд шинжилгээний аргыг стандартчилах, мөн скринингийн аргыг нэгдсэн болгох замаар сайжруулж, цаг тухайд нь эмчилгээг эхлүүлэх боломжтой болгох хэрэгтэйг дурджээ [28]. Өвчтөний 25 хувьд төрсний дараа эхний 7 хоногт шинж тэмдэг илэрч эхэлдэг ба зарим судалгаагаар скринингийн дараа НБХ-ын анхны шинж тэмдэг илэрч эхэлдгийг олж мэдсэн байна. Тиймээс энэ судалгаагаар НБХ өвчнийг эрт илрүүлэх нярайн скрининг хэрэгтэй байгааг онцолсон [29].

Тайвань НБХ өвчний нярайн скрининг маш сайн хийдэг улс [30-32] бөгөөд шинэ төрсөн нярай бүрд скрининг хийдэг ганц улс юм. Нярайн скрининг хийхэд ямар нэгэн асуудал байхгүй ба гол нь идэвхтэйгээр хэрэгжүүлэх нь хамгийн том тулгамдсан асуудал гэж үзэж байна [33]. Нийт хүн амд НБХ тээгчийн скринингийг нэвтрүүлэх асуудал маргаантай байдаг ч нярайд тээгчийн скрининг хийх үндэслэл илүү юм гэдгийг судлаачид цохон тэмдэглэжээ. Энэ нь удамзүйн зөвлөгөө өгөх боломжийг олгодог байна [34].

Манай улсад 2014 онд нярайн скрининг буюу тандалт шинжилгээг илэрхий шинж тэмдэггүй төрөлхийн ба удамшлын өвчнийг энгийн хурдан аюулгүй аргаар баталгаатай технолог ашиглан эрт үед нь илрүүлэн оношилж эмчилгээнд хамруулах зорилгоор хөтөлбөр баталсан. Шинээр мэндэлж буй нярайд нярайн түнхний үеийн хэт авиан скрининг, нярайн бодисын солилцооны эмгэг илрүүлэх скрининг, нярайн сонсголын скрининг, дутуу нярайн ретинопатийн скрининг хамруулсан [4]. Энэхүү тандалт шинжилгээгээр өвчнийг эрт илрүүлэн эмчилгээнд эрт хамруулснаар хүүхдийн эндэгдэл буурах, хөгжлийн бэрхшээлтэй болохоос сэргийлэх ба хүндрэлийн үеийн эмчилгээ, гэр бүлийн ба тусламж үйлчилгээний зардлыг бууруулах ач холбогдолтой болжээ [35]. Одоогоор энэ чиглэлийн хэд хэдэн төвүүд

шинээр нээгдэн үйл ажиллагаа явуулж эхэлсэн байдаг. НБХ өвчний нярайн тандалт шинжилгээг энэ хөтөлбөрт оруулж болох юм.

Молекула генетик шинжилгээ

НБХ өвчний генетикийн оношилгооны алтан стандарт шинжилгээ нь multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), quantitative polymerase chain reaction (qPCR) эсвэл next generation sequencing (NGS) шинжилгээгээр SMN1 ба SMN2 генийн тоон анализ хийх юм [6, 16, 36]. Гомозигот SMN1 делецийг ПГУ шинжилгээгээр мөн илрүүлж болох ба энэ арга нь хурдан, хямд, аль ч лабораторид хийх боломжтой байдаг ч SMN1, SMN2 генийн хуулбарын тоог гаргах боломжгүй байдаг. SMN1 генийн хуулбар гетерозигот делецийг илрүүлэхэд хамаатай ба харин SMN2 генийн хуулбар өвчний тавилан, эмчилгээний сонголтонд чухал үүрэгтэй байна.

Хэрэв эхний генетикийн шинжилгээгээр SMN1 генийн нэг аллель дээрх гомозигот экзон 7 делеци илрээгүй тохиолдолд дараах шинжилгээнүүдийг хийнэ. Үүнд:

- Сийвэнгийн креатинин киназа - хэвийн (эсвэл бага зэрэг ихэсч болно). Цөөн тохиолдолд сийвэнгийн креатинин киназа 10 дахин ихэссэн байсан нь оношийг үгүйсгэхгүй юм [36].
- Мэдрэл дамжуулалтын судалгаа (Nerve conduction studies)-Мэдрэхүйн мэдрэлийн үйлийн потенциал хэвийн, хөдөлгөөний мэдрэлийн үйлийн потенциал буурна.
- ЭМГ- НБХ1 хэлбэрийн үед: реиннервацигүй денерваци өөрчлөлт. НБХ 2 ба 3 хэлбэрийн үед: нейроген өөрчлөлт (үйлийн потенциалын хугацаа уртсах, амплитууд ихсэх, рекруйтмент буурах) өөрчлөлт илэрнэ [37].
- Булчингийн биопси – генетикийн сүүлийн үеийн оношилгоо нэвтэрснээс хойш булчингийн биопсийн шинжилгээ маш ховор хийгдэх болсон ч НБХ-тай өвчтөнд нейроген өөрчлөлттэй үед энэ шинжилгээг хийнэ [38,39].

Нугас булчингийн хатангирал өвчний эмчилгээний орчин үеийн чиг хандлага

Дээр өгүүлсэнчлэн SMN2 генийн хуулбарын тоо өвчний зэрэгтэй урвуу хамааралтай байдгийг илрүүлсэн нь SMN2 ген SMN1 генийн алдагдлыг орлох боломжтой гэсэн таамаглалаар судлаачид маш олон судалгаа хийсэн. 1995 онд

Lefebvre нар SMN1 ба SMN2 ген НБХ өвчний эмгэгжамд голлох үүрэгтэйг [38], мэдээлснээс хойш 22 жилийн дараа, 2016 онд Нусинерсен бэлдмэл НБХ өвчний анхны эмчилгээ болохыг АНУ-д зөвшөөрсөн [40]. Одоогийн байдлаар НБХ өвчний генийн эмчилгээнд Америкийн Хүнс, эмийн холбоо болон Европын Эмийн холбооноос зөвшөөрөгдсөн хоёр SMN2 сплайсинг модулятор (Нусинерсен, Рисдиплам) ба нэг ген орлуулах (онасемноген абеларвовек) эмчилгээ эмнэлзүйд өргөн ашиглаж байна.

Spinraza (Nusinersin) SMN2 дахь ISS-N1-тэй холбогдож hnRNP-A1 сплайсинг дарангуйлагчийг (splicing repressor) саатуулж, улмаар бүрэн урттай mRNK нийлэгжилтийг дэмждэг. Бүх төрлийн НБХ өвчтөнд хийсэн эмнэлзүйн туршилтаар хөдөлгөөний үйл ажиллагааг сайжруулж, амьдрах хугацааг уртасгасан. Нусинерсен нь удамшлын эмгэгийг эмчлэхийг зөвшөөрсөн анхны антисенс олигонуклеотидод суурилсан эмчилгээ боловч хамгийн үнэтэй эмүүдийн нэг юм. Одоогийн байдлаар дэлхий даяар 10000 гаруй өвчтөн энэ эмчилгээнд хамрагдсан байна [36]. Гэсэн хэдий ч эмнэлзүйн туршилт судалгаагаар НБХ-тай өвчтөнүүд эмчилгээнд ижил үр дүн өгөхгүй байгаа нь өвчний үе шат, эмнэлзүй илэрч эхэлсэн наснаас ихээхэн хамаардаг байна [41-43].

Evrysdi (Risdiplam) нь амаар уух боломжтой жижиг молекул бөгөөд U1-snRNP партиклыг интрон 7-ийн сплайсинг донорын хэсэгт оруулах замаар SMN2 сплайсингийг засдаг [44]. Эдэд сайн тархдаг ба өдөр бүр амаар ууж хэрэглэнэ. Эмнэлзүйн туршилт судалгаагаар НБХ-ын бүх хэлбэрүүдэд мэдэгдэхүйц сайжрал илэрсэн (FIREFISH, NCT02913482 [45]; SUNFISH, NCT02908685 [46]; JEWELFISH, NCT04256265 [47]). Рисдиплам нь 2020 оны 8-р сараас хойш ≥ 2 сартай бүх НБХ өвчтөнд өргөн хэрэглэж байна.

Zolgensma (SMN-AVXS-101, onasemnogene aberavovect-xioi) бэлдмэл генийг орлуулах эмчилгээ юм. Зөвхөн НБХ1 дэд хэвшинжит 13 өвчтөнд хийсэн судалгааны үр дүнд үндэслэн энэ эмийг ≤ 2 настай хүүхдэд АНУ(2019), мөн SMN2 генийн ≤ 3 хуулбартай, ≤ 21 кг жинтэй хүүхдэд нөхцөлт байдлаар хэрэглэхийг Европт (2020) баталсан байна. 7 сартайдаа эмчилгээ хийлгэсэн хүүхдэд хийсэн судалгаанд бага зэрэг сайжрал өгсөн байна [44]. SMN2 генийн 1 эсвэл 2 хуулбартай, 6 сараас дээш шинж тэмдэг илэрсэн хүүхдүүдэд эмчилгээний үр нөлөөг

үнэлэх судалгаа (STRIVE, NCT03306277 [48]) хийж байна.

2022 оны судалгаагаар нийт 1147 оролцогчийн өвчний түүхэнд үндэслэн НБХ1, 2, 3 дэдхэвтэй өвчтөнүүдэд Рисдиплам эмийн үйлчилгээг бусад эмийн бэлдмэлүүдтэй шууд бус замаар харьцуулан судалснаар 1-р хэлбэрийн НБХ-д амьдрах хугацаа, хөдөлгөөний үйл ажиллагаа мэдэгдэхүйц сайжирч, Нусинерсен бэлдмэлтэй харьцуулахад гаж нөлөө бага гэсэн үр дүн гарсан байна [49]. Дээрх генийн эмчилгээ гарахаас өмнө мэргэжилтнүүд НБХ өвчинд аklarубицин (aclarbucic), вольпроатын хүчил (valproic acid), салбутамол (salbutamol) зэрэг бэлдмэлийг судлан хэрэглэж байсан байна. Эдгээрээс зөвхөн салбутамол НБХ өвчинд үр дүнтэй эм байж болохыг дүгнэжээ [50].

Хэдийгээр НБХ өвчний эмчилгээнд генийн эмчилгээ нэвтэрсэн ч шинэ асуудалтай тулгарч байна. Шинээр нэвтрүүлсэн 3 бэлдмэл нярайд илүү үр дүнтэй тул бага насны хүүхэд, насанд хүрэгчдийн эмчилгээг эрж хайх, мөн зарим тохиолдолд эмийн гаж нөлөө, үр нөлөөгүйн улмаас өөр эмээр солих шаардлага гарч байгаа зэрэг нь цаашдын судалгааны асуулт мөн асуудал болж байгаа юм.

Дүгнэлт:

НБХ өвчний тархварзүй газарзүй, улс үндэстний хооронд хэлбэлзэлтэй байна. НБХ өвчнийг батлах, тээгч болон дэдхэвийг тодорхойлох бүрэн боломжтой байна. Нярайн эрт илрүүлгийн хөтөлбөрт НБХ өвчнийг оруулах нь нярайн эндэгдэл, хөгжлийн бэрхшээлийг багасгах ач холбогдолтойн зэрэгцээ генийн хэд хэдэн эмчилгээг нэвтрүүлсэн нь нэг талаас өвчний явцыг удаашруулах, сайжруулах эерэг үр дүнтэй боловч нөгөө талаас үр дүнгүй тохиолдолд эмчилгээг хэрхэн үргэлжлүүлэх талаар дараагийн асуудалтай тулгарч байна. НБХ өвчнийг эмчилгээгүй гэж үзэж байсан ч шинжлэх ухааны үр дүнд 21-р зууны эхэнд өвчтөн, тэдний гэр бүлийнхний амьдралыг өөрчлөх боломжийг олгож байна. Монгол улсад НБХ өвчнийг батлах, тээгч ба дэдхэвийг тогтоох шинжилгээг нэвтрүүлэх боломжтой байж болох талтай.

Ашигласан материал

1. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22(8):1027-49.

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 Mar 10;3:7. doi: 10.3389/fmolb.2016.00007. PMID: 27014701; PMCID: PMC4785180.
3. Baasanjav D. et al. Collection of some articles by neurology published in medical scientific literature 1997-2006
4. Нярайн тандалт шинжилгээний хөтөлбөр (2014-2020) батлах тухай Эрүүл Мэндийн сайдын тушаал №182
5. Wijaya YOS, Purevsuren J, Harahap NIF, Niba ETE, Bouike Y, Nurputra DK, Rochmah MA, Thursina C, Hapsara S, Yamaguchi S, Nishio H, Shinohara M. Assessment of Spinal Muscular Atrophy Carrier Status by Determining SMN1 Copy Number Using Dried Blood Spots. *Int J Neonatal Screen.* 2020 May 29;6(2):43. doi: 10.3390/ijns6020043. PMID: 33073034; PMCID: PMC7423012.
6. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, Cook SF, Lochmüller H. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jul 4;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8. PMID: 28676062; PMCID: PMC5496354.
7. Merlini L, Stagni SB, Marri E, Granata C. Epidemiology of neuromuscular disorders in the under-20 population in Bologna Province, Italy. *Neuromuscul Disord.* 1992;2:197-200.
8. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, Henricsson M, Darin N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr.* 2009;98:865-72.
9. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord.* 2000;10:1-9.
10. Tangsrud SE, Halvorsen S. Child neuromuscular disease in southern Norway. Prevalence, age and distribution of diagnosis with special reference to "non-Duchenne muscular dystrophy". *Clin Genet.* 1988;34:145-52.
11. Ahlstrom G, Gunnarsson LG, Leissner P, Sjoden PO. Epidemiology of neuromuscular diseases, including the postpolio sequelae, in a Swedish county. *Neuroepidemiology.* 1993;12:262-9.
12. Hagberg B, Westerberg B. Hereditary motor and sensory neuropathies in Swedish children. I. Prevalence and distribution by disability groups. *Acta Paediatr Scand.* 1983;72:379-83.
13. Wesstrom G, Bensch J, Schollin J. Congenital myotonic dystrophy. Incidence, clinical aspects and early prognosis. *Acta Paediatr Scand.* 1986;75:849-54.
14. Rajeh S, Bademosi O, Ismail H, Awada A, Dawodu A, et al. A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: the Thugbah study. *Neuroepidemiology.* 1993;12:164-78.
15. Verhaart IE, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, Cook SF, Lochmüller H. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy—a literature review. *Orphanet journal of rare diseases.* 2017 Dec;12(1):1-5.
16. Ogino S, Wilson RB, Gold B. 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;12:1015-23.
17. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology.* 2007;69:1931-6.
18. Zaldivar T, Montejo Y, Acevedo AM, Guerra R, Vargas J, et al. Evidence of reduced frequency of spinal muscular atrophy type I in the Cuban population. *Neurology.* 2005;65:636-8.
19. Hendrickson BC, Donohoe C, Akmaev VR, Sugarman EA, Labrousse P, et al. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. *J Med Genet.* 2009;46:641-4.
20. MacDonald WK, Hamilton D, Kuhle S. SMA carrier testing: a meta-analysis of differences in test performance by ethnic group. *Prenat Diagn.* 2014;34:1219-26.
21. Radhakrishnan K, Thacker AK, Maloo JC. A clinical, epidemiological and genetic study of hereditary motor neuropathies in Benghazi, Libya. *J Neurol.* 1988;235:422-4.
22. Hisahide Nishio,1,* Emma Tabe Eko Niba,2 Toshio Saito,3 Kentaro Okamoto,4 Yasuhiro Takeshima,5 and Hiroyuki Awano. Spinal

- Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug; 24(15): 11939.
23. Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management in a New Therapeutic Era. *Muscle Nerve.* 2015;51:157–167. doi: 10.1002/mus.24497.
 24. Campbell SK, Hedeker D. Validity of the Test of Infant Motor Performance for discriminating among infants with varying risk for poor motor outcome. *J Pediatr.* 2001 Oct;139(4):546–51. doi:10.1067/mpd.2001.117581. PMID: 11598602.
 25. Tesorero R, Janda J, Hürster F, Feyh P, Mütze U, Hauke J, Schwarz K, Kunz JB, Hoffmann GF, Okun JG. A high-throughput newborn screening approach for SCID, SMA, and SCD combining multiplex qPCR and tandem mass spectrometry. *PLoS One.* 2023 Mar 10;18(3):e0283024. doi: 10.1371/journal.pone.0283024. PMID: 36897914; PMCID: PMC10004496.
 26. Liu Z, Zhang P, He X, Liu S, Tang S, Zhang R, Wang X, Tan J, Peng B, Jiang L, Hong S, Zou L. New multiplex real-time PCR approach to detect gene mutations for spinal muscular atrophy. *BMC Neurol.* 2016 Aug 17;16(1):141. doi: 10.1186/s12883-016-0651-y. PMID: 27534852; PMCID: PMC4989483.
 27. D'Silva AM, Kariyawasam DST, Best S, Wiley V, Farrar MA; NSW SMA NBS Study Group. Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. *Dev Med Child Neurol.* 2022 May;64(5):625-632. doi: 10.1111/dmnc.15117. Epub 2021 Nov 28. PMID: 34839535; PMCID: PMC9299803.
 28. Kariyawasam DST Russell JS Wiley V Alexander IE Farrar MA. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med.* 2020; 22: 557-565
 29. Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D; SMA NBS World Study Group. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord.* 2021 Jun;31(6):574-582. doi: 10.1016/j.nmd.2021.03.007. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33985857.
 30. Chien Y-H, Hwu W-L, Lee N-C. Newborn screening: Taiwanese experience. *Ann Transl Med* 2019;7:281. doi:10.21037/atm.2019.05.47.
 31. Chan M-J, Liao H-C, Gelb MH, Chuang C-K, Liu M-Y, Chen H-J, et al. Taiwan National newborn screening program by tandem mass spectrometry for mucopolysaccharidoses types I, II, and VI. *J Pediatr* 2019;205:176–82. doi:10.1016/j.jpeds.2018.09.063. 581 T. Dangouloff, E. Vrščaj, L. Servais et al. *Neuromuscular Disorders* 31 (2021) 574–582
 32. Hwu W-L, Chien Y-H, Lee N-C, Chiang S-C, Dobrovolny R, Huang A C, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat* 2009;30:1397–405. doi:10.1002/humu. 21074.
 33. Mueller-Felber W. Newborn infant screening for spinal muscular atrophy: Chances and challenges. *Dev Med Child Neurol.* 2022 May;64(5):535. doi: 10.1111/dmnc.15152. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35156200.
 34. Wijaya YOS, Purevsuren J, Harahap NIF, Niba ETE, Bouike Y, Nurputra DK, Rochmah MA, Thursina C, Hapsara S, Yamaguchi S, Nishio H, Shinohara M. Assessment of Spinal Muscular Atrophy Carrier Status by Determining SMN1 Copy Number Using Dried Blood Spots. *Int J Neonatal Screen.* 2020 May 29;6(2):43. doi: 10.3390/ijns6020043. PMID: 33073034; PMCID: PMC7423012.
 35. Sumner CJ Crawford TO. Early treatment is a lifeline for infants with SMA. *Nat Med.* 2022; 28: 1348-1349
 36. Eugenio Mercuri et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care, *Neuromuscular Disorders, Volume 28, Issue 2, 2018, Pages 103-115, ISSN 0960-8966, https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005.*
 37. Mizuno, T., Kanouchi, T., Tamura, Y. et al. Changes in electrophysiological findings of spinal muscular atrophy type I after the administration of nusinersen and onasemnogene abeparvovec: two case reports. *BMC Neurol* 23, 392 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03420-2>
 38. Wirth, B. et al. (2020) Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: from phenotype to genotype to therapy, and what comes next.

- Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 21, 231–261
39. Lefebvre S., Вьрглен L., Reboullet S., Clermont O., Burllet P., Viollet L., Benichou B., Cruaud C., Millasseau P., Zeviani M. Identification and Characterization of a Spinal Muscular Atrophy-Determining Gene. *Cell*. 1995;80:155–165. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
 40. Chaytow H., Faller K.M.E., Huang Y.-T., Gillingwater T.H. Spinal Muscular Atrophy: From Approved Therapies to Future Therapeutic Targets for Personalized Medicine. *Cell Rep. Med*. 2021;2:100346. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100346.
 41. De Vivo, D.C. et al. (2019) Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul. Disord*. 29, 842–856
 42. Finkel, R.S. et al. (2017) Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N. Engl. J. Med*. 377, 1723–1732
 43. Mercuri, E. et al. (2018) Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N. Engl. J. Med*. 378, 625–635
 44. Mendell, J.R. et al. (2017) Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N. Engl. J. Med*. 377, 1713–17
 45. Masson R, Mazurkiewicz-Bęłdzińska M, Rose K, Servais L, Xiong H, Zanoteli E, Baranello G, Bruno C, Day JW, Deconinck N, Klein A, Mercuri E, Vlodayets D, Wang Y, Dodman A, El-Khairi M, Gorni K, Jaber B, Kletzl H, Gaki E, Fontoura P, Darras BT; FIREFISH Study Group. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol*. 2022 Dec;21(12):1110-1119. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00339-8. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36244364.
 46. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, Vuillerot C, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Goemans N, Kirschner J, Kostera-Pruszczyk A, Servais L, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Staunton H, Yeung WY, Martin C, Fontoura P, Day JW; SUNFISH Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2022 Jan;21(1):42-52. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00367-7. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2022 Feb;21(2):e2. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2022 Mar;21(3):e3. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2022 May;21(5):e5. PMID: 34942136.
 47. Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, Fischer D, Mercuri E, Kirschner J, Kostera-Pruszczyk A, Jaber B, Gorni K, Kletzl H, Carruthers I, Martin C, Warren F, Scalco RS, Wagner KR, Muntoni F; JEWELFISH Study Group. Risdiplam in Patients Previously Treated with Other Therapies for Spinal Muscular Atrophy: An Interim Analysis from the JEWELFISH Study. *Neurol Ther*. 2023 Apr;12(2):543-557. doi: 10.1007/s40120-023-00444-1. Epub 2023 Feb 13. Erratum in: *Neurol Ther*. 2023 Oct;12(5):1799-1801. PMID: 36780114; PMCID: PMC9924181.
 48. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, Iannaccone ST, Kuntz NL, Peca LDM, Shieh PB, Smith EC, Kwon JM, Zaidman CM, Schultz M, Feltner DE, Tauscher-Wisniewski S, Ouyang H, Chand DH, Sproule DM, Macek TA, Mendell JR. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021 Apr;20(4):284-293. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33743238.
 49. Ribero VA, Daigl M, Marth Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, Mahajan A, Abrams KR, Hawkins N. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res*. 2022 Apr;11(5):347-370. doi: 10.2217/cer-2021-0216. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35040693.
 50. Harahap N.I.F., Nurputra D.K., Ar Rochmah M., Shima A., Morisada N., Takarada T., Takeuchi A., Tohyama Y., Yanagisawa S., Nishio H. Salbutamol Inhibits Ubiquitin-Mediated Survival Motor Neuron Protein Degradation in Spinal Muscular Atrophy Cells. *Biochem. Biophys. Rep*. 2015;4:351–356. doi: 10.1016/j.bbrep.2015.10.012