

© Тодоров С.С., 2009

С.С. Тодоров

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Федерального агентства по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи (дир. проф. В.И. Орлов), г. Ростов-на-Дону, РФ

Спинальная мышечная атрофия (СМА) является редким аутосомно-рецессивным заболеванием у детей раннего возраста. Одним из наиболее тяжелых клинических вариантов заболевания является болезнь Werdnig–Hoffmann. Морфологические изменения клеток нервной ткани при СМА не являются изолированным процессом, а носят системный характер. При этом вовлекаются не только мотонейроны спинного мозга, головного мозга, но и клетки симпатических ганглиев. Наиболее значимым морфологическим изменением в клетках при СМА является апоптоз со специфическими изменениями ядер. Эти данные необходимы в разработке терапевтического лечения детей с СМА.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, спинной и головной мозг, грудные дети, морфологические изменения нейронов, апоптоз нейронов.

Spinal muscular atrophy (SMA) is rare autosomal recessive disease of infants. Werdnig–Hoffmann's disease is one of its most severe variants. Morphological changes on nervous tissue cells in SMA cases are systemic, not only spinal and cerebral motoneurons are changed but sympathetic ganglia cells. Most significant morphological change in cells of SMA patients is apoptosis with specific changes of cell karyons.

Key words: spinal muscular atrophy, spinal cord, brain, infants, morphological changes of neurons, neurons apoptosis.

Детская спинальная мышечная атрофия (СМА) представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется повреждением и утратой мотонейронов передних рогов спинного мозга. При исследовании генов, участвующих в генезе СМА, было показано, что важным является делеция гена SMN1, локализуемого на хромосоме 5q13 [1].

Основным клиническим проявлением СМА у детей является развитие прогрессирующей мышечной слабости и паралича. В педиатрической практике принято выделять три основные формы СМА, которые обусловлены разной степенью тяжести заболевания и возрастом ребенка: 1) тип 1 (тяжелая форма, болезнь Werdnig–Hoffmann); 2) тип 2 (промежуточная форма); 3) тип 3 (умеренная /легкая форма, болезнь Kugelberg–Welander) [2].

СМА была впервые описана Werdnig и Hoffmann более 100 лет назад, которые отмечали у новорожденного нарастающую мышечную слабость [3]. Позднее появились работы Vuers и Banker, которые описали данную патологию у детей более старшего возраста [4].

В настоящее время в литературе активно обсуждаются механизмы и время возникновения патологических изменений нейронов при СМА [5–7]. По данным одних авторов, при СМА происходит усиленная продукция полиглутаминов, содержащих рецепторы к андрогену (AR) [7]. В экспериментах на животных показано, что усиленная экспрессия белков теплового шока (HSP70) снижает агрегацию AR, а значит и клеточную гибель в нейронах [7]. В то же время остаются дискуссионными вопросы повреждения и гибели мотонейронов спинного мозга при СМА. Обсуждаются механизмы повреж-

Контактная информация:

Тодоров Сергей Сергеевич – к.м.н., асс. каф. патологической анатомии Ростовского ГМУ, зав. патологоанатомическим отделением Ростовского НИИ акушерства и педиатрии Федерального агентства по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи

Адрес: 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43

Тел.: (863) 227-52-06, E-mail: s.todorov@rniiap.ru

Статья поступила 17.12.09, принята к печати 23.01.10.

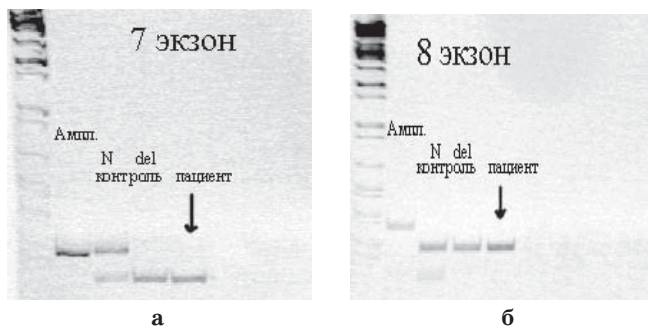


Рис. 1. ДНК-исследование больной К.: делеция 7 экзона (а) и 8 экзона (б) гена SMN1.

дения мотонейронов при болезни Werdnig–Hoffmann путем программированной клеточной гибели (апоптоза), некроза, аутофагии, везикулярной дегенерации [2, 5, 6]. Некоторые авторы полагают, что роль апоптоза клеток спинного мозга в постнатальном периоде развития болезни остается не вполне ясной. По их мнению, гибель нейронов передних рогов спинного мозга при СМА наблюдается уже во время внутриутробного развития плода [8].

До сих пор неизученными при СМА остаются следующие вопросы [5]: 1) является ли дефицит SMN-протеина важным в повреждении не только мотонейронов спинного мозга, но и других клеток; 2) является ли СМА только изолированным заболеванием мотонейронов спинного мозга; 3) является ли СМА аномалией развития клеток в периоде эмбриогенеза. Решение этих вопросов позволит разработать принципы терапевтического лечения больных с СМА, в т. ч. с использованием генной терапии (замещение SMN1-гена).

Таким образом, морфологическое и генетическое изучение центральной и периферической нервной систем у детей с СМА позволит уточнить пато- и морфогенез данного заболевания.

В связи с редкостью заболевания, а также трудностями прижизненной и посмертной диагностики СМА в раннем детском возрасте, приводим собственное аутопсийное наблюдение.

Девочка К. 6,5 мес родилась от матери 39 лет, от IV беременности. Из анамнеза роженицы установлено, что 3 детей, родившихся от предыдущих беременностей, живы, без соматической патологии. Масса тела при рождении ребенка 3640 г, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Уже с первых часов жизни у девочки отмечались признаки нарастающей мышечной слабости, отсутствие сухожильных рефлексов. Было высказано предположение о наличии у ребенка болезни Werdnig–Hoffmann, что послужило основанием для проведения молекулярно-генетического исследования крови ребенка, в результате которого выявлены аутосомно-рецессивная мутация SMA, мутация SMN1 в хромосоме 5, генная конверсия экзона 7 (95–98%). Изучение ДНК выявило наличие делеций 7, 8 экзонов гена SMN, которые были представлены в гомозиготном состоянии (рис. 1 и 2).

В динамике заболевания прогрессировали явления мышечной атонии, арефлексии. Все проводимые лечебные мероприятия не привели к улучшению состояния

ребенка и при явлениях сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности наступила смерть.

На аутопсии были обнаружены значительные изменения со стороны центральной и периферической нервной, мышечной систем. При внешнем осмотре обращало внимание наличие выраженной пастозности и резкой атрофии мышц верхних и нижних конечностей. Кожа была неравномерно истончена, имела пергаментный вид, подкожная жировая клетчатка была неравномерно развита, замещающая на большем протяжении мышечные волокна. Эти изменения свидетельствовали о вакатной гипертрофии жировой ткани.

При вскрытии полости черепа обращали внимание асимметричность полушарий головного мозга, неравномерный рисунок строения серого и белого вещества на уровне лобных и височных долей. В проекции подкорковых ядер правого полушария головного мозга на участке 1х0,5 см ткань имела «пористый» вид, напоминала губку. На разрезе по Флексигу было заметно наличие плотных тяжистых структур вокруг хвостатого ядра, таламуса, мозолистого тела. На разрезе серое и белое вещество среднего, продолговатого и ствола мозга было неравномерно истончено, тяжистого вида, нормальные структуры мозга были плохо различимы. Рисунок строения серого и белого вещества мозжечка был обычного вида, однако зубчатое ядро имело стертую картину строения.

При исследовании серий поперечных разрезов различных отделов спинного мозга было отмечено, что на уровне средней трети шейного и вплоть до поясничного отделов нормальная структура «бабочки» становилась плохо заметной. Отмечалось резкое истончение серого вещества передних рогов, более выраженное в проекции проксимальных отделов спинного мозга.

При макроскопическом исследовании сердечно-сосудистой системы обращали внимание неравномерное увеличение размеров сердца, преимущественно за счет левых отделов его, гипертрофия межжелудочковой перегородки до 1,5–1,7 см, неравномерная дилатация восходящего отдела аорты до 2,7 см в периметре.

Таким образом, данные секции позволили думать о системном процессе с преимущественным поражением нервной системы, в т. ч. структур головного и спинного мозга. После фиксации кусочков тканей органов в 10% нейтральном растворе формалина и обычной проводки гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим по Нисслию, Футу, Хочкиссу.

Наиболее существенные морфологические изменения отличались со стороны нервной системы: преимущественное поражение серого вещества спинного мозга в виде уменьшения вплоть до полного опустошения мотонейронов. Ядра мотонейронов были гипохромные, содержали мелкоглыбчатый, мелкодисперсный хроматин, из них в отдельных имелись признаки кариолизиса. Цитоплазма мотонейронов содержала вакуоли разного вида и размеров. Вокруг отдельных групп мотонейронов отмечалось скопление клеток глии, нейронофагия, вплоть до полного разрушения клеточных элементов (рис. 2).

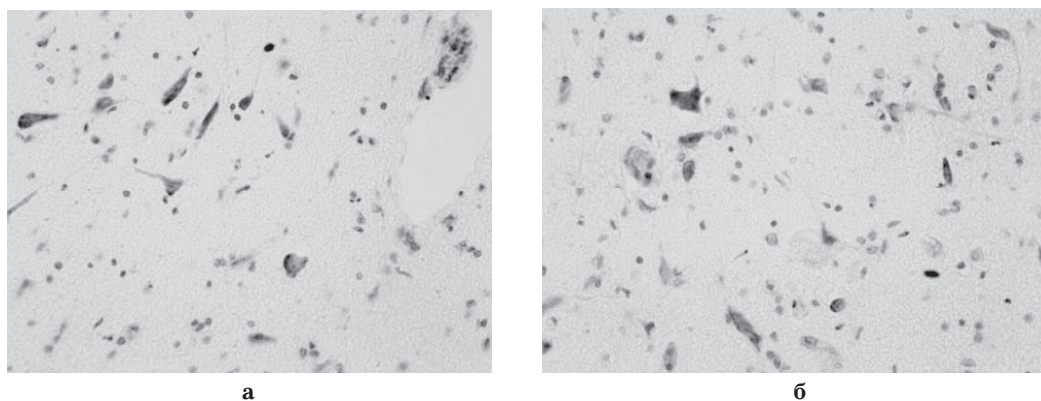


Рис. 2. Морфологические изменения мотонейронов спинного мозга при СМА: очаги опустошения клеток, гипохромия ядер мотонейронов (а), дистрофические изменения мотонейронов, вакуолизация цитоплазмы клеток, нейронофагия (б). Окраска по Нисселю, ув. 400.

В сером веществе головного мозга на уровне подкорковых ядер, среднего мозга, продолговатого мозга встречались диффузная гипохромия ядер нейронов, эксцентрическое расположение ядрышек в ядре, мелкоглыбчатые структуры в цитоплазме клеток. Кроме того, встречались явления набухания и мелкоглыбчатого распада миелиновых волокон в окраске по Футу. Грушевидные нейроны мозжечка имели нечеткие контуры, ядра большинства клеток гипохромные, клеточные отростки набухшие, фрагментированные. Отмечалась очаговая нейронофагия с очагами глиоза вокруг набухших нейронов. Кроме того, в проекции белого вещества подкорковых ядер правого полушария головного мозга имелась артерио-венозная микромальформация, построенная из аномально сформированных мелких артерий, артериол, венул с окружающим ишемическим размягчением ткани мозга. Изучение клеток вегетативной нервной системы внутренних органов, в т. ч. сердца, обнаружило аналогичные изменения мультиполярных нейронов в виде набухания, вакуолизации, растворения ядерного

хроматина (хроматолиза). Мышечные клетки верхних и нижних конечностей были резко атрофированы, имели полиморфные размеры, а вокруг них отмечалось избыточное развитие жировой ткани (липоматоз).

Таким образом, редкость секционного наблюдения СМА позволила уточнить, что изменения клеток нервной ткани не являются изолированным поражением только вещества спинного мозга, а носят системный характер. При этом могут поражаться как нейроны полушарий вещества головного мозга и его структур, так и клетки вегетативной нервной системы. Повреждение мотонейронов сопровождается изменением ядра, цитоплазмы, отростков, что, по-видимому, усиливает фагоцитарную активность клеток глии (нейронофагия). Можно полагать, что подобные морфологические изменения могут свидетельствовать о развитии апоптоза клеток, так как максимальные изменения обнаруживаются в ядрах нейронов. Полученные сведения необходимо учитывать при разработке программ терапевтического лечения СМА у детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Russman Barry S.* Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J. Child. Neurol.* 2007; 22: 946–951.
2. *Soler-Botija C, Ferrer I, Gisch I et al.* Neuronal death is enhanced and begins during foetal development in type 1 spinal muscular atrophy spinal cord. *Brain.* 2002; 125: 1624–1634.
3. *Werdnig G.* Zwei Fruhinfantile hereditare fälle von progressiver muskeltrophie unter dem dystrophie, ager auf neurotisher grunglage. *Arch. Psychiatr.* 1891; 22: 437–481.
4. *Byers R, Banker BQ.* Infantile muscular atrophy. *Arch. Neurol.* 1961; 5: 140–164.
5. *Sumner Charlotte J.* Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy. *J. Clin. Neurol.* 2007; 22: 979–989.
6. *Wharton S, Ince PG.* Pathology of motor neuron disorders. In: *Motor neuron disorders.* Philadelphia, PA: Butterworth Heinemann, 2003: 17–49.
7. *Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M et al.* Heat shock protein 70 chaperone overexpression ameliorates phenotypes of the spinal and bulbar muscular atrophy transgenic mouse model by reducing nuclear mutant androgen receptor protein. *J. of Neurosc.* 2003; 23: 2203–2211.
8. *Soubrouillard C, Pellissier JF, Lepidi H et al.* Expression of developmentally regulated cytoskeleton and cell surface proteins in childhood spinal muscular atrophies. *J. Neurol. Sci.* 1995; 133: 155–163.