



Діагностика та сучасні підходи до терапії спінальних м'язових атрофій у дітей

В.О. Свистільник

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Спінальна м'язова атрофія (СМА) – прогресуюче спадково-дегенеративне захворювання, яке відноситься до вторинних (нейрогенних) форм прогресуючих м'язових атрофій і обумовлене мутацією гена виживання мотонейронів (survival of motor neurons – SMN), при якому відбувається ураження клітин передніх рогів спинного мозку і рухових ядер черепно-мозкових нервів, що призводить до порушень функції багатьох органів і систем.

Існує дві копії гена виживання мотонейронів: SMN1 та SMN2.

У нормі два гени SMN кодують синтез білка виживання мотонейронів. У пацієнтів зі СМА ген SMN частково або повністю відсутній на 5 парі хромосом.

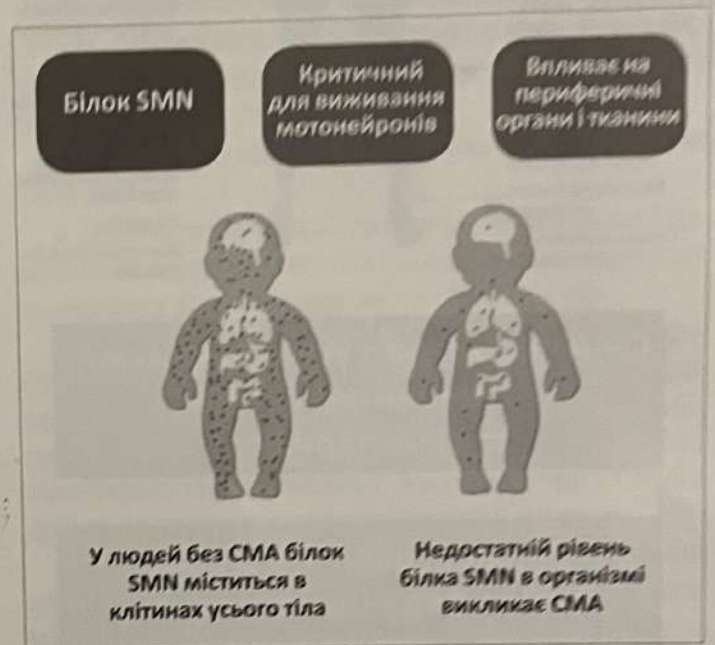
У патогенезі СМА відіграє роль мутація гена SMN1 в екзоні 7, що знаходиться на 5 парі хромосом і відповідає за синтез протеїну виживання мотонейронів.

Встановлено, що СМА обумовлена зниженням рівня білка SMN (протеїну, що забезпечує виживання мотонейронів) через мутації: делеції або точкові мутації, відповідно, в гені виживання мотонейронів SMN1.

Мутації даного гена призводять до недостатнього рівня даного білка, що є критичним для виживання мотонейронів, і його відсутність негативно впливає на периферійні органи і тканини (мал. 1).

Поширеність СМА у світі складає 1-2 на 100 000 населення. Носієм такої мутації є кожна 40-60 людина. В середньому 1 з 11000 дітей народжується зі СМА.

Клінічно захворювання проявляється поступовим розвитком симетричних млявих парезів з атрофією поперечно-смугастих та інших груп

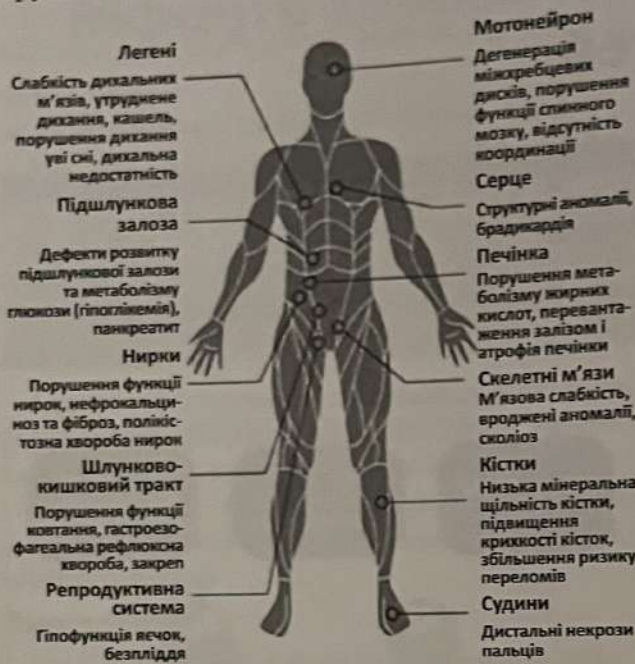


Малюнок 1. Роль білка SMN при СМА

м'язів із значним порушенням їх функцій. Важливим при СМА є системність ураження мотонейронів спинного мозку, рухових ядер черепно-мозкових нервів, поперечно-смугастих і дихальних м'язів, міокарду, кісткової та хрящової тканини, кровоносних судин, внутрішніх органів.

Системність ураження при СМА виявляється в формі ускладнень, таких, як сколіози, деформації грудної клітини, пневмонії. Дихальна недостатність, яка розвивається внаслідок низького респіраторного кліренсу, призводить до рекурентних респіраторних інфекцій. При СМА відбуваються не тільки рухові, а й бульбарні розлади, що призводять до порушення ковтання і, значною мірою, підвищують ризик аспірації у таких хворих. Ураження функції внутрішніх органів (шлунку, кишечника, печінки, підшлункової

залози) є також наслідком дефіциту SMN білка і, своєю чергою, призводять до порушення травлення і до прискорення процесу атрофії різних груп м'язів (мал. 2).



СМА пов'язана з ускладненнями, поширеними як у ЦНС, так і на периферії

Знижені рівні білка SMN у периферичних тканинах відіграють життєво важливу роль у патогенезі СМА

Малюнок 2. СМА спричиняється зниженим рівнем білка виживання мотонейронів SMN у всьому організмі

Існують такі типи СМА:

• I тип хвороби (Вердніга – Гоффмана) – найбільш тяжкий, на який припадає 60% пацієнтів зі СМА. Цей тип характеризується раннім початком у віці дитини до 6 місяців, тяжким перебігом і завершується летально у віці пацієнта до 2-х років. Перші симптоми захворювання при вродженій формі з'являються у дитини ще пренатально у вигляді слабого ворухіння плоду. Важливими клінічними симптомами є м'язова гіпотонія, атрофії проксимальних груп м'язів, відбувається швидке формування кіст-

кових деформацій грудної клітини та хребта дитини, що також призводить до порушення функції зовнішнього дихання та серцевої недостатності.

Швидкий прогресуючий розвиток проксимальних симетричних м'язових парезів, бульбарного синдрому, поява фібриляцій, втрата навиків моторного розвитку дитини, дифузна м'язова гіпотонія є типовими для I типу СМА. Слабкість міжреберних м'язів призводить до пароксизмального черевного дихання у хворих зі СМА. Розвиток двобічної пневмонії, явищ серцевої та дихальної недостатності є тяжкими ускладненнями, що є безпосередньою причиною смерті таких хворих.

• II тип (хвороба Дубовіца) має більш пізній початок, у віці 6–18 місяців, та менш тяжкий перебіг. При даній формі до дебюту хвороби у дітей відмічається певний період нормального розвитку рухових функцій, після якого дитина втрачає навик утримувати голову, самотивно сидіти. Симптоми симетричного м'язового парезу, бульбарного синдрому та дихальної недостатності, контрактури суглобів, деформації хребта, стоп розвиваються повільніше та призводять до загибелі дитини в більш старшому віці.

• III тип (ювенільна форма Кутельберга – Беландер) дебютує у віці після 2 років і до 20-річного віку. Найчастіше перші симптоми хвороби з'являються у віці 2-7 років у проксимальних групах м'язів кульшового поясу у вигляді розвитку атрофій м'язів, зниження м'язової сили, що порушує ходу дитини, ускладнює довільні рухи і можливості дитини піднятися сходами. Перебіг даної форми хвороби – більш доброякісний, нерідко супроводжується появою псевдогіпертрофій литкових м'язів, деформацій грудної клітини та хребта, що обумовлює необхідність проведення диференційної діагностики з прогресуючою м'язовою дистрофією Дюшенна і Беккера. Поява фібриляцій м'язів язика та попереочно-смугастих груп м'язів доповнює клінічну симптоматику форми Кутельберга – Беландер.

• IV тип – виявляється в дорослому віці і характеризується повільно прогресуючим перебігом протягом тривалого періоду часу.

Класифікація СМА за ступенем тяжкості (по Zerges) заснована на віці дебюту хвороби і досягнутими руховими навиками на момент дебюту СМА у пацієнта, що представлено в табл. 1.



Таблиця 1. Класифікація спінальних м'язових атрофій за ступенем тяжкості (по Zerres)

Тип	Характеристика рухових функцій на момент дебюту	Середній вік дебюту хвороби
I	Пацієнт не може сидіти без підтримки	0-10 місяців
II	Пацієнт може сидіти без підтримки, однак не може ходити	0-18 місяців
IIIa	Пацієнт може ходити з підтримкою	3-30 місяців
IIIb	Пацієнт може ходити без підтримки	3-24 роки
IV	Пацієнт ходить без підтримки	3-54 роки

Зважаючи на особливості перебігу СМА I типу, тривалість життя дітей з таким типом захворювання в середньому становить:

- до віку 8 місяців – 50–75%,
- до віку 13 місяців – 50%,
- до віку 21 місяця – 25%.

Сучасний стандарт надання допомоги дітям зі СМА включає мультидисциплінарний підхід із залученням до контролю перебігу захворювання різних фахівців, що є ключовим у лікуванні пацієнтів зі СМА.

Згідно з даним стандартом, допомога дітям зі СМА передбачає:

- Клінічне обстеження, що поряд з генетичним тестуванням, призначенням мультиплексною лігазної ампліфікації ДНК-зондів (MLPA), кількісної полімеразної ланцюгової реакції (qPCR), секвенування наступного покоління (NGS), дозволяє підтвердити діагноз.
- Респіраторна підтримка (навчання батьків використовувати мішок Амбу, засоби для стимуляції у дитини відкашлювання, призначення мануальної фізіотерапії грудної клітини, використання неінвазивної вентиляції легень, при необхідності в умовах стаціонару – застосування ViPAP).
- Контроль за харчуванням дитини.
- Контроль за функціями серцево-судинної, кісткової та хрящової систем.
- Реабілітація: фізіотерапевтичні методи лікування і психологічна допомога.
- Ортопедичний догляд (профілактика і терапія контрактур, деформацій грудної клітини).
- Фармакотерапія.
- Екстрена та невідкладна допомога.
- Паліативна допомога.

Надзвичайно важливим для пацієнтів зі СМА є організація і проведення профілактичної імунізації від грипу.

Своєчасно призначене генетичне обстеження підтверджує клінічний діагноз СМА, забезпечує ранню діагностику і можливість адекватної терапії таким дітям.

Зважаючи на особливості патогенезу СМА, сучасні терапевтичні стратегії для цього захворювання передбачають:

- Заміна SMN1 гена (шляхом застосування onasemnogene).
- Модифікація сплайсингу м-РНК для збільшення рівня функціонального білка SMN (препарати nusinersen і risdiplam). Особливістю препарату рисдиплам є його здатність збільшувати рівень білка SMN як в ЦНС, так і в периферійних тканинах, з можливістю прийому даного препарату per os.
- Нейропротекція (шляхом призначення olesoxime).
- Прогнозоване зростання м'язової сили і покращення функції м'язів (шляхом призначення препарату pyridostigmine та СК-2127107).

Проведені експериментальні та клінічні випробування препаратів нусінерсен і рисдиплам, призначених в якості хворобо-модифікуючої терапії, надали позитивні результати: продемонстрували ефективність у лікуванні, зокрема I типу СМА з дебютом хвороби у дітей віком до 6 місяців.

У результаті проведених досліджень, лікування хворих зі СМА I типу зазначеними препаратами виявило:

- зростання загальної тривалості життя пацієнтів;
- покращення моторних функцій і зменшення бульбарних порушень;
- зменшення частоти госпіталізації дітей зі СМА за ургентними показаннями.

Висновки

Рання діагностика спінальної м'язової атрофії забезпечить виявлення і підтвердження діагнозу СМА з метою надання своєчасної допомоги таким дітям.

Своєчасне направлення дітей з підозрою на СМА в спеціалізовані центри для генетичного сканування є надзвичайно важливим для ранньої діагностики.

Призначення терапії згідно із сучасними стандартами лікування суттєво збільшить тривалість життя і покращить якість життя хворим зі СМА.