

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т. Е.
Проверил: КМН, доцент Кустова Т. В.

Реферат на тему:
«Спинальные мышечные атрофии».

Выполнила: врач-ординатор Золотарева А.С.

Красноярск, 2021 г.

Содержание:

1. Введение.....	3 стр.
2. Определение заболевания.....	3 стр.
3. Факты о СМА.....	3-4 стр.
4. Классификация заболевания.....	4-6 стр.
5. Другие формы СМА.....	6 стр.
6. Диагностика заболевания.....	6-8 стр.
7. Патогенетическая терапия.....	8-10 стр.
8. Симптоматическая терапия.....	10 стр.
9. Респираторная поддержка.....	11-12 стр.
10. Заключение.....	12 стр.
11. Список литературы.....	13 стр.

Введение

Нервно-мышечные заболевания – одна из наиболее обширных групп наследственных заболеваний нервной системы, которая характеризуется значительной гетерогенностью. В рамках нервно-мышечных заболеваний одно из ведущих мест принадлежит спинальным мышечным атрофиям.

На сегодняшний день, как правило, под термином СМА понимается наиболее распространенная форма заболевания, развивающаяся вследствие мутаций и (или) делеций в гене SMN1, расположенном на длинном плече 5-й хромосомы. Эта форма стала обозначаться как СМА 5q, или проксимальная СМА, на ее долю приходится примерно 95% всех зарегистрированных случаев заболевания.

Определение заболевания

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) – это тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации α -мотонейронов передних рогов спинного мозга.

Факты о СМА

СМА – генетическое заболевание

Люди и карликовые шимпанзе (бонобо) являются единственными обладателями двух копий паралогичных (т.е. гомологичных генов, образовавшихся вследствие появления копий одного гена-предшественника) инвертированных генов SMN в составе 5-й хромосомы. Гены SMN1 (теломерная копия) и SMN2 (центромерная копия) отличаются по кодирующей последовательности только одним нуклеотидом. Эта нуклеотидная замена 6C>T в 7-м экзоне гена SMN2 приводит к изменению сплайсинга РНК и отсутствию 7-го экзона примерно в 90% транскриптов гена SMN2. По этой причине ген SMN2 является источником синтеза измененной, нестабильной и быстро разрушающейся изоформы белка SMN Δ 7, неспособного компенсировать последствия делеций в SMN1. Количество копий SMN2 обратно пропорционально тяжести заболевания.

СМА – аутосомно-рецессивное наследственное заболевание

Болезнь развивается, если у ребенка оба гена SMN1 с мутацией — по одному от каждого родителя. В 96% случаев наблюдается гомозиготное отсутствие экзона 7 и экзона 8 в гене SMN1, редко — только экзона 7. У остальных 3–4% пациентов находят другие мутации гена SMN1.

СМА – одно из наиболее распространенных заболеваний среди «редких болезней»

Частота встречаемости СМА — от 1 на 6000 до 1 на 10 000 новорожденных по всему миру.

СМА – болезнь мотонейронов

Мотонейроны — это типы нейронов (нервов), поражаемых при СМА. При СМА мотонейронам спинного мозга не хватает белка, называемого SMN-белком. Поэтому они не могут функционировать нормально и постепенно погибают, что вызывает слабость и атрофию мышц

СМА – нервно-мышечное заболевание

Поражаются мышцы и периферическая нервная система, центральная нервная система не поражается.

Течение болезни – прогрессирующее

Симптомы заболевания все время нарастают и становятся тяжелее, что приводит к постоянному ухудшению состояния ребенка.

СМА – это жизнеугрожающее и жизнеограничивающее заболевание

СМА уменьшает продолжительность жизни и ухудшает ее качество, приводит к тяжелой инвалидизации.

Классификация заболевания

Степень тяжести СМА колеблется от наиболее тяжелой, с дебютом в пренатальном периоде, до легкой формы, которая проявляется во взрослом возрасте. Клиническая классификация основывается как на возрасте, в котором проявилась болезнь, так и на максимальной двигательной способности пациента.

Принято выделять 4 основных типа СМА. Каждый тип влияет на время появления первых симптомов болезни, на тяжесть двигательных нарушений, на характер течения и скорость развития осложнений, на продолжительность жизни и на необходимый объем помощи и поддержки.

Тип СМА	Возраст дебюта	Ожидаемая продолжительность жизни	Двигательные навыки (при естественном течении заболевания)
СМА 0	внутриутробно	До 6 месяцев	Нет
СМА I	до 6 месяцев	До 2-х лет	Неспособность держать голову, переворачиваться,

			сидеть без поддержки
СМА II	6-18 месяцев	70% доживают до 25 лет	Способность сидеть без поддержки
СМА III	старше 18 месяцев	10-40 лет после манифестации	Способность стоять и ходить без поддержки

IV тип СМА манифестирует во взрослом возрасте.

Тип I (СМА1) (младенческий, болезнь Вердинга-Гоффмана) – наиболее неблагоприятна форма. Симптомы появляются в первые месяцы жизни и постоянно прогрессируют. Очень быстро развивается выраженное снижение мышечного тонуса (синдром «вялого ребенка»), атрофия мышц верхних и нижних конечностей с последующим вовлечением мышц туловища и шеи, генерализованная мышечная гипотония с характерной позой «лягушки», обездвиженность, полное отсутствие сухожильных рефлексов, ограничение нормальной подвижности в суставах и контрактуры, деформации скелета. В раннем возрасте атрофия мышц и подергивания мышц языка. Типичным признаком также является ослабление или полное исчезновение сухожильных рефлексов.

Тип II (СМА2) (промежуточный, болезнь Дубовица) - является относительно благоприятной формой. Первые симптомы появляются позже СМА1 и более медленно прогрессируют. Дети с СМА2 отстают в моторном развитии, по мере прогрессирования болезни может наблюдаться тремор пальцев, развиваются мышечные и скелетные деформации, контрактуры и сколиоз, нарушения глотания, а также проблемы с дыхательной системой, связанные с нарастанием слабости и атрофии межреберных мышц, с деформацией грудной клетки.

Тип III (СМА3) (юношеский, болезнь Кугельберга-Веландера) – наиболее благоприятная из детских форм СМА. Пациент способен самостоятельно стоять и ходить, но со временем развивается нарастающая мышечная слабость, постепенно приводящая к инвалидизации. Основные симптомы: ослабление проксимальных мышц, сложности с комплексными моторными навыками, например подъем по лестнице, бег. Симптомы слабости глотательных мышц редко наблюдаются в детском возрасте и развиваются значительно позже, чем у пациентов со СМА2. Нарушения жевания и глотания, а также дыхательные нарушения чаще развиваются во взрослом или подростковом возрасте, как правило, когда пациенты теряют способность к самостоятельному передвижению. Заболевание прогрессирует не очень быстро, происходит медленная потеря приобретенных навыков.

Тип IV (СМА4) (взрослый). Дебют заболевания – возрасте 15-50 лет, встречается редко. У взрослых заболевание протекает в более благоприятной форме, чем у детей. Заболевание развивается медленно, практически не влияя на продолжительность жизни. Может развиваться тремор, а также постепенно развивается снижение общей мышечной силы.

Другие формы СМА

Группа СМА, развитие которых не связано с мутацией в 5-й хромосоме, является довольно обширной. К таким заболеваниям относят следующие тяжелые формы СМА, приводящие к смерти в младенческом возрасте:

1. Х-сцепленный множественный артрогрипоз (Х-сцепленная младенческая СМА), заболевание развивается вследствие мутации в гене UBA1 и характеризуется мышечной гипотонией, арефлексией и множественными врожденными контрактурами.
2. СМА с респираторным дистресс-синдромом 1-го типа или дистальная наследственная моторная невропатия IV типа – редкое заболевание, которое характеризуется, помимо дыхательной недостаточности, гинекомастией, врожденными переломами, гипергидрозом, аритмиями и сенсорной полиневропатией, заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и связано с мутацией в гене IGНMB2.
3. Болезнь Фацио-Лонде.

Диагностика заболевания.

Лабораторная диагностика.

1. «Золотой стандарт» - молекулярное-генетическое исследование, количественный анализ – анализ числа копий генов SMN1 и SMN2. Данное исследование проводится методом ПЦР в реальном времени или количественного MLPA-анализа. Диагноз подтверждается при обнаружении делеции экзонов 7 или 7-8 в гомозиготном состоянии.
2. Поиск точечных мутаций в гене SMN1 методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру пациентам с выявленной делецией в гетерозиготном состоянии.
3. Определение числа копий гена SMN2 у пациента с подтвержденным генетическим диагнозом СМА 5q для определения прогноза течения болезни.
3. Пациентам с установленным диагнозом необходимо исследование кислотно-основного состояния и газов крови для оценки степени

компенсации дыхательных нарушений и определения тактики респираторной поддержки.

4. Определение содержания глюкозы крови для исключения гипогликемии.

5. Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови всем пациентам с установленным диагнозом СМА 5q для исключения возможных нарушений его обмена и последующей коррекции.

Инструментальные исследования.

1. Электромиография игольчатая и электромиография стимуляционная пациентам с развитием симптомов проксимальной мышечной слабости, с отсутствием или снижением сухожильных рефлексов после 18 месяцев (характерно для СМА III), а также при более раннем развитии этих симптомов, но без типичных клинических проявлений СМА I и II типа с целью установления диагноза.

2. Магнитно-резонансная томография мышечной системы пациентам с проксимальной мышечной гипотонией и мышечной слабостью, не имеющим генетического подтверждения диагноза, с целью дифференциальной диагностики СМА 5q и других нервно-мышечных заболеваний.

3. Биопсия мышцы пациенту с атипичным вариантом спинальной мышечной атрофии, если диагноз СМА 5q не подтвержден генетически, с целью дифференциального диагноза СМА 5q и других нервно-мышечных заболеваний.

4. Рекомендуется регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) всем пациентам со СМА 5q с частотой 1 раз в год, а также перед оперативным ортопедическим вмешательством для исключения нарушений ритма сердца.

5. Эхокардиография (ЭХО-КГ) пациенту с установленным диагнозом СМА 5q не реже 1 раза в год для исключения или оценки степени тяжести и мониторинга врожденной или приобретённой патологии сердца.

6. Рентгеноденситометрия (поясничного отдела позвоночника пациенту с диагнозом СМА 5q старше 6 лет с частотой 1 раз в год для исключения остеопороза.

7. Рентгенография позвоночника, специальные исследования и проекции с измерением угла Кобба пациенту со СМА 5q с нарушением осанки и/или видимыми деформациями грудной клетки и позвоночника для исключения кифосколиоза и определения дальнейшей ортопедической тактики ведения пациента.

8. Прицельная рентгенография органов грудной клетки всем пациентам со СМА 5q как минимум раз в 2 года для исключения ателектазов.
9. Проведение капнометрии пациентам со СМА I типа для определения наличия и оценки гиповентиляции.
10. Консультации узких специалистов.

Лечение.

Патогенетическая терапия.

Основой патогенетической терапии с генетически подтвержденным диагнозом – применение препарата нусинерсен. Препарат на основе антисмыслового олигонуклеотида нусинерсен был зарегистрирован

Спинраза (Nusinersen)

Спинраза – это первый в мире препарат для лечения СМА. Он увеличивает производство белка SMN из «резервного» гена SMN с использованием антисмысловых олигонуклеотидов. Останавливает прогрессирование заболевания, отмирание нейронов спинного мозга прекращается.

Рекомендуемая дозировка: 12 мг (5 мл) на одно введение. Начинают лечение с 4 насыщающих доз. Введение осуществляется интратекальной болюсной инъекцией в течение от 1 до 3 минут с использованием иглы для спинальной анестезии. Первые три дозы вводят с интервалом в 14 дней, 4 доза вводится через 30 дней после 3ей. Далее вводятся поддерживающие дозы по одной каждые 4 месяца.

Предупреждения:

1. Тромбоцитопения и нарушение свертывания – необходимо проводить анализы уровня тромбоцитов и свертываемости до начала лечения, перед каждым введением Спинразы, а также по клинической необходимости.
2. Нефротоксичность – необходимо проводить разовый количественный анализ белка в моче до начала лечения и перед каждой дозой Спинразы. Если концентрация белка в моче будет больше 0,2 г/л, необходимо рассмотреть возможность повторного анализа и дальнейшего наблюдения.

Фармакокинетика: интратекальное введение Спинразы в спинномозговую жидкость (СМЖ) позволяет нусинерсену распространяться из СМЖ в намеченные ткани центральной нервной системы (ЦНС). После интратекального введения остаточные концентрации нусинерсена в плазме были относительно низкими по сравнению с остаточными концентрациями в

СМЖ. Медианные значения времени достижения максимальной концентрации препарата в плазме составляли от 1,7 до 6,0 часов. Средняя концентрация препарата в плазме и площадь под кривой (AUC) увеличивались примерно пропорционально дозам вплоть до дозы 12 мг. Средний конечный период полувыведения оценивается в 135-177 дней в СМЖ и от 63 до 87 дней в плазме. Основной путь выведения нусинерсена и его метаболитов с укороченными цепочками – выведение с мочой. Через 24 часа в моче обнаруживалось только 0,5% введенной дозы.

Лекарственный препарат для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) включен в перечень ЖВНЛП (жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) с 2021 года. Соответствующее распоряжение подписано Правительством РФ 23 ноября 2020 за номером 3073-р.

Рисдиплам.

26 ноября 2020 года Рисдиплам был зарегистрирован и одобрен в России для лечения СМА у взрослых и детей с двух месяцев.

Рисдиплам (Эврисди) – препарат для лечения СМА, разработанный компанией Roshe, является модификатор сплайсинга (генетической модификацией) гена SMN2, увеличивающим экспрессию полноразмерных функциональных белков. Применяется перорально, минует гематоэнцефалический барьер и системно воздействует на центральную и периферическую нервную систему. Препарат применяется ежедневно, внутрь, рекомендуемая доза для детей массой больше 20 кг – 5 мг в сутки, менее 20 кг – 0,2-0,25 мг/кг.

Золгенсма.

Золгенсма – препарат генной терапии для лечения СМА с мутациями в обоих аллелях. В США препарат одобрен у пациентов в возрасте до двух лет. Представляет собой нормальную копию гена SMN1, встроенную в геном специального вируса (аденоассоциированный вирус 9 серотипа, AAV9). Вводится внутривенно один раз. ДНК вируса практически не встраивается в геном клетки, а находится в ядре в виде отдельной молекулы. В клетках начинает производиться нормальный белок SMN1, что благоприятно влияет на лечение болезни.

В середине июля 2020 года компания «Новартис» подала в Министерство здравоохранения РФ досье на регистрацию к применению в России своего препарата генной терапии онасемноген обепаровек (торговое наименование — Золгенсма), предназначенного для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА). Планируемые показания к применению препарата

соответствуют европейским. В случае одобрения Золгенсма станет первым препаратом генной терапии, зарегистрированным в России.

Симптоматическая медикаментозная терапия.

1. Прием кальция глюконата и колекальциферола, если выявлены признаки остеопении или низкая концентрация витамина D в крови, для коррекции снижения плотности костной ткани.
2. Прием бисфосфонатов всем пациентам со СМА 5q если выявлены признаки остеопении или частые переломы для коррекции снижения плотности костной ткани.
4. Прием препаратов ингибиторов протонного насоса для лечения гастроэзофагального рефлюкса (омепразол и эзомепразол) всем пациентам со СМА 5q в соответствии с возрастными показаниями, если выявлены признаки соответствующих заболеваний.
5. Применение бронходилатирующего средства комбинированного (бета2-адреномиметик селективный + м-холиноблокатор) для небулайзерной терапии пациентам со СМА 5q при выявлении бронхоспазма для его ликвидации.
6. У пациентов со СМА I и часто болеющих пациентов других типов СМА с очагами хронической инфекции ранее начало антибиотикотерапии при инфекционных заболеваниях имеет принципиальное значение.

Респираторная поддержка.

Оценка и поддержка респираторной функции должны иметь наивысший приоритет в ведении пациента со СМА 5q. В последнее время принцип лечения легочных проявлений СМА 5q изменился от реактивного подхода, предусматривающего начало мероприятий по очистке дыхательных путей и их вентиляции только при наличии явных показаний, на профилактический подход с внедрением этих методов терапии на более ранних этапах заболевания. План лечебных мероприятий определяется специалистом по респираторной терапии, ориентированные в вопросах нервно-мышечных заболеваний.

Ключевыми проблемами, связанными с дыхательной системой у детей со СМА, являются следующие:

- нарушение откашливания, приводящее к недостаточной очистке нижних дыхательных путей от секрета;
- гиповентиляция во время сна;

- недоразвитие грудной клетки и легких;
- повторные инфекции, которые усиливают мышечную слабость.

Основными путями решения этих задач являются очистка дыхательных путей и неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ).

Основные принципы очищения дыхательных путей:

1. Ручные и механические вспомогательные средства восстановления кашлевой функции рекомендованы для ежедневного использования у более тяжелых пациентов. Лица, осуществляющие уход за пациентом, должны быть обучены пользоваться этими средствами;
2. Лица, осуществляющие уход за пациентом, должны также владеть техникой удаления легочного секрета, включая постуральный дренаж, и быть информированы о методах кинезиотерапии грудной клетки (дренирующий массаж);
3. Данные оксиметрии являются показателем эффективности терапии. Отсосы могут быть полезны для удаления секрета после того, как оказана помощь в откашливании.
4. Рекомендуется отсасывание слизи из ротоглотки, носа и верхних дыхательных путей и использование механического инсуфлятора-аспиратора лежащим пациентам со СМА 5q и сидячим пациентам со СМА 5q с респираторными нарушениями для профилактики легочных осложнений и гиповентиляции.

Рекомендуется неинвазивная вентиляция с двухуровневым положительным давлением (BiPAP) всем пациентам со СМА 5q с симптомами дисфункции дыхательной мускулатуры для профилактики гипотрофии грудной клетки, облегчения одышки и борьбы с гиповентиляцией. Решение об использовании НИВЛ принимается индивидуально в каждом конкретном случае. Она безусловно необходима при наличии гиперкапнии в дневное время. Ночная НИВЛ уменьшает симптомы нарушенного дыхания во время сна и улучшает качество жизни. НИВЛ должна комбинироваться с техникой очистки дыхательных путей.

Заключение.

Таким образом, диагноз СМА — тяжелый удар для пациента и его близких. Поэтому вся семья нуждается в информационной, психологической и социальной помощи. Для больного СМА очень важна еще быстрая диагностика заболевания и своевременное и качественное медицинское

сопровождение со стороны мультипрофессиональной команды специалистов. Следование международным принципам и правилам ведения пациента со СМА поможет значительно повысить качество и продолжительность его жизни.

В России существует благотворительный фонд «Семьи СМА» - единственная организация в стране, специализирующаяся на помощи семьям, столкнувшимся со спинальной мышечной атрофией. Оказывается благотворительная, информационная, психологическая поддержка, а также проводится консультация специалистов по вопросам заболевания и методам работы с пациентами.

Литература:

1. Клинические рекомендации «Проксимальная мышечная атрофия 5q», 2021 год.
2. Статья «Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения», Ю.А. Селиверстов, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин, 2015 год.
3. «Спинальная мышечная атрофия: что дальше?», О.Ю. Германенко, Н.Н. Савва, Москва, 2018 год.
4. «Рекомендации по ведению пациентов и респираторной поддержке при спинальной мышечной атрофии», В.А. Сансоне, Ф. Рачча, Г. Оттонелло, Рим, Италия, 30-31 января 2015 года.
5. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 N 1691н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при мышечных атрофиях», дата сохранения 15.11.2016 год.
6. Статья «Спинальные мышечные атрофии у детей: эпидемиология, фенотипические особенности и современные возможности ранней клинико-инструментальной диагностики», М.Р. Шаймурзин, г. Грозный, 2019 год.
7. «Детская неврология: Клинические рекомендации», Гузева В.И., 2015 год.