- аппендицит;
- острые боли в животе;
- маточные кровотечения;
- почечные заболевания;
- строгий запрет беременным при запорах;
- в период лактации;
- отравления ядами.

Таким образом, в заключении хотелось бы добавить, что не стоит заниматься самолечением, так как организм каждого человека индивидуален, и то, что полезно одному человеку может оказать совершенно иное влияние на самочувствие другого человека.

1. Коренская И.М., Ивановская Н.П., Колосова О.А. //Лекарственные растения и лекарственное растительное сырье, содержащие витамины, полисахариды, жирные масла
2. Моисеева И.Я., Костин Я.В., Родина О.П. // Учебно-методическое пособие для самостоятельной работы по фармакологии
3. Электронный ресурс: <https://herbhelp.ru/kastorovoe-maslo/>
4. Электронный ресурс: <https://fithacker.ru/articles/12-luchshih-primeneniy-kastorovogo-masla-ot-kotoryih-vyi-ne-znali-ranshe/>
5. Электронный ресурс: <https://farmstudent.ru/26-ocenka-kachestva-zhirov-opredelenie-podlinnosti-i-dobrokachestvennosti-medicinskoe-primenenie>

Горлова М.И., Колесникова Е.В.

Современные методы лечения спинальной мышечной атрофии

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения России

(Россия, Ставрополь)

doi: 10.18411/lj-04-2020-34

idsp: ljjournal-04-2020-34

Аннотация

В статье рассмотрены особенности этиологии спинальной мышечной атрофии (СМА), приведен клинический пример генетически подтвержденной СМА I типа (болезнь Вердинга-Гоффмана) с имеющейся спецификой клиники и лечения. Описаны современные стратегии терапии заболевания с более подробным разбором использования антисмысловых олигонуклеотидов (препарат нусинерсен) с выявленными сильными и слабыми сторонами применения препарата.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, ген SMN1, генная терапия, антисмысловые олигонуклеотиды, нусинерсен.

Abstract

The article discusses the etiology of spinal muscular atrophy (SMA); a clinical example of a genetically confirmed type I SMA (Verding-Hoffman disease) is given with the specific features of the clinic and treatment. Modern strategies for the treatment of the disease are described with a more detailed analysis of the use of antisense oligonucleotides (nusinersen) with the identified strengths and weaknesses of using the drug.

Keywords: spinal muscular atrophy, SMN1 gene, gene therapy, antisense oligonucleotides, nusinersen.

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – группа генетически обусловленных нарушений преимущественно с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит прогрессирующая дегенерация моторных нейронов в спинном мозге

и/или стволе головного мозга. СМА является наиболее часто встречающейся патологией среди наследственных нейромышечных заболеваний с оценкой заболеваемости от 1:6000 до 1:10000 у новорожденных, при этом преобладают изолированные проксимальные формы (около 95%), в основе патогенеза которых лежит гомозиготная делеция в гене выживания двигательного нейрона (SMN1), находящегося на длинном плече хромосомы 5 (5q13). [4, 10] Помимо SMN1 существует высоко гомологичный ген SMN2, который является центромерной копией, отличающейся одним нуклеотидом в 7-м экзоне. Есть два пути генеза, от которых будет зависеть клиническая картина при имеющейся делеции гена SMN1. В первой случае вследствие мутации гена SMN2 будет синтезироваться дефектный белок SMNΔ7 из-за альтернативного сплайсинга, исключаяющего 7-ой экзон из окончательной транскрипции, поэтому данный белок лишь частично компенсирует делецию гена SMN1. Второй вариант связан с возможностью синтеза частично правильно функционирующего белка SMN, с чем связано более легкое течение заболевания в связи с сохранением некоторой функции моторных нейронов. И хотя количество белка, продуцируемого геном SMN2, составляет меньшее количество, чем было бы произведено геном SMN1, предполагается, что данного количества может быть достаточно для того, чтобы серьезность течения СМА модулировалась количеством копий гена SMN2. Таким образом, число копий гена SMN2 обратно коррелирует с началом и клинической тяжестью спинальной мышечной атрофии. [6, 9]

В структуре спинальной мышечной атрофии детского возраста наиболее широко представлены изолированные проксимальные СМА с аутосомно-рецессивным типом наследования (I, II, III, IV). СМА I типа, или болезнь Вердинга-Гоффмана, встречается до 30% всех случаев; СМА II типа (промежуточная форма), или болезнь Дубовица, – в 45% случаев; СМА III типа, или болезнь Кугельберга-Веландера, – в 18% случаев; СМА IV типа (поздняя форма) – менее 5%. [4, 5].

Актуальность данной патологии связана не только с трудностью установления диагноза в связи со схожестью клинической картины с некоторыми другими неврологическими заболеваниями, объединяющимися в «синдром вялого ребенка», но и поиском стратегий терапии СМА. [1] Появление орфанных препаратов позволяет добиться высокой эффективности в остановке прогрессирования спинальной мышечной атрофии, но также сопряжено с ограниченными данными об отдаленных последствиях при долгосрочной терапии. [10] Вследствие этого, необходим дальнейший анализ данных на основании клинических случаев пациентов с СМА и формирования реестров, основанных на случаях применения новых способов терапии.

Наиболее тяжелой формой СМА считается болезнь Вердинга-Гоффмана, которая проявляется в возрасте до 6 месяцев. У младенцев клиника характеризуется глубокой гипотонией и арефлексией, развитием типичной «позы лягушки», изменением формы грудной клетки (колокообразная грудь) и появления парадоксального дыхания вследствие слабости межреберной мускулатуры при относительном сокращении диафрагмы. Фасцикуляции в языке и слабость при глотании грозят риском аспирации с последующим развитием аспирационной пневмонии. Основной причиной смерти является дыхательная недостаточность, вызванная сочетанной инспираторной и экспираторной мышечной слабостью, развивающаяся до двухлетнего возраста. [3, 11]

В приведенном ниже клиническом наблюдении представлено течение генетически подтвержденной спинальной мышечной атрофии I типа, а также описана схема поддерживающей терапии, направленная на улучшение качества жизни пациента.

Клинический случай.

Мальчик А., 1 год 10 месяцев, консультирован неврологом в Ставропольском краевом клиническом консультативно-диагностическом центре по поводу жалоб на задержку моторного развития.

Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности, протекавшей благоприятно, 2-х срочных родов, родился с массой тела 3100 г, длина тела – 52 см. Оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. Ранний неонатальный период без особенностей.

До 4-х месяцев развивался согласно возрасту, после отмечался регресс в моторном развитии, мышечная гипотония (перестал удерживать голову, переворачиваться, резко снизилась двигательная активность).

В 7 месяцев консультирован неврологом, диагноз: Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-травматического генеза; синдром двигательных нарушений, поздний восстановительный период. Задержка темпов двигательного развития.

В 10 месяцев проведен ряд обследований.

Электромиография (ЭМГ) игольчатая: Гистограмма потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) по длительности соответствует III-A типу ЭМГ стадии денервационного-реиннервационного процесса. Заключение: ЭМГ признаки морфофункциональной реорганизации ДЕ, связанные с изменениями в двигательном нейроне спинного мозга.

ЭМГ стимуляционная: Скорость проведения по двигательным волокнам нерва снижена. Амплитуда потенциала действия «М-ответа» снижена. Заключение: ЭНМГ признаки нейропатии (аксономиелинопатии) N. Peroneus comm. sin.

Проведен поиск делеций экзонов 7-8 гена SMN1, составляющих 97% от общего числа поврежденных хромосом. В результате исследования зарегистрирована делеция экзонов 7-8 гена SMN1 в гомозиготном состоянии. Диагноз: Спинальная мышечная атрофия I типа, ДНК-подтвержденная.

В возрасте 1 года поступил в отделение раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева с жалобами на регресс моторных навыков, мышечную слабость для обследования, определения тактики дальнейшего ведения, проведения курса восстановительной терапии.

При поступлении в отделение: состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Вес на момент поступления 8 кг (<3 перцент), рост – 75 см (50-75 перцент). Физическое развитие среднее, дисгармоничное за счет гипотрофии II степени. Соматический статус без особенностей.

Неврологический статус: на осмотр реагирует спокойно, общемозговых и менингеальных симптомов нет.

Черепные нервы: ребенок фиксирует взгляд, следит за предметом. Реакция зрачков на свет живая. Глазные щели D=S, птоза нет. Движения глазных яблок в полном объеме, содружественные. Сосание не нарушено, корнеальный рефлекс вызывается. Лицо в покое и при плаче симметрично, мимика живая. Ребенок реагирует на звук. Мягкое небо симметрично, поперхивания нет. Глоточный рефлекс живой. Язык в полости рта по средней линии, распластан, фасцикуляции языка. Кривошеи нет. Общая двигательная активность снижена. Тремор отсутствует. Поза лежа обычная, ребенок не сидит, не стоит, опора на ноги отсутствует. Положение рук свободное. Пронация и супинация кистей рук полная. Тонус мышц в руках снижен D=S. Тонус мышц в ногах снижен D=S. Сухожильные рефлексy не вызываются. Контрактуры голеностопных суставов.

При проведении обследования со стороны общих анализов крови и мочи, биохимического анализа крови патологических изменений не отмечалось.

Результаты инструментальных методов исследования:

ЭКГ. Заключение: Умеренная синусовая аритмия, ЧСС=113-140 уд/мин. Вертикальное положение ЭОС. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Нарушение процессов реполяризации в миокарде в виде сглаженности зубца T III, aVF, V5-V6.

ЭЭГ бодрствования. Заключение: Биоэлектрическая активность соответствует вариантам возрастной нормы. Эпилептиформной или другой патологической активности не зарегистрировано.

Эхо-КГ. Заключение: Открытое овальное окно 2,0 мм с гемодинамически незначимым лево-правым сбросом крови. Дисфункция хорд трикуспидального клапана с регургитацией I+. Диагональная трабекула в полости левого желудочка.

УЗИ органов брюшной полости. Заключение: Увеличение селезенки. Утолщение паренхимы почек. Симптом выделяющихся пирамидок.

Рентгенография органов грудной полости. Заключение: Обструктивный синдром. Тимомегалия справа.

Ребенок консультирован ортопедом. Диагноз: Сгибательные установки голеней. Эквино-вальгусные установки стоп. Нарушение осанки по типу сколиоза. Выданы рекомендации.

Таким образом, окончательный диагноз звучит следующим образом:

Основной диагноз: Врожденное нервно-мышечное заболевание. Спинальная мышечная атрофия I типа. Задержка моторного развития.

Сопутствующий диагноз: Открытое овальное окно 2,0 мм с гемодинамически незначимым лево-правым сбросом крови. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Нарушение процессов реполяризации в миокарде в виде сглаженности зубца T III, aVF, V5-V6. Спленомегалия. Обструктивный синдром. Сгибательные установки голеней. Эквино-вальгусные установки стоп. Нарушение осанки по типу сколиоза.

В стационаре пациенту была оказана высокотехнологичная медицинская помощь, включающая поликомпонентную терапию: массаж, ЛФК № 6, физиотерапевтическое лечение – электростимуляция разгибателей мышц бедра и мышц спины аппаратом «MYOMED 932» с обратной связью по току ЭМГ №6, магнитотерапия шейно-грудного и пояснично-крестцового сегментов позвоночника №6, профилактика ОРВИ виферон-1 свечи per rectum. Состояние при выписке: тяжелое по основному заболеванию. Самочувствие удовлетворительное.

Даны рекомендации: динамическое наблюдение педиатра, невролога, ортопеда, профилактика вирусной инфекции, ЛФК ежедневно, массаж, препараты левокарнитина курсы 3-4 раза, контроль Эхо-КГ 1 раз в 6 месяцев, контроль УЗИ почек и мочевого пузыря через 3-4 месяца при сохраняющихся изменениях консультация нефролога, контроль кислотно-щелочного состояния, сатурации крови, при необходимости госпитализации в стационар размещение в отдельном боксе.

В возрасте 1 год 2 месяцев ребенок консультирован неврологом Краевой детской клинической больницы г. Ставрополя с рекомендациями: ЛФК систематически в щадящем индивидуальном режиме, массаж общий тонизирующий, щадящий в индивидуальном режиме №10, актовегин (0,5 мл в/м через день №10), мильгамма (0,8 мл в/м через день №10), йодомарин (50 мкг 1 раз в день утром 1 месяц), через 2 месяца кортексин (5 мг в/м ежедневно в утренние часы № 10), препараты магния и витамины группы В.

В возрасте 1 год 10 месяцев консультирован неврологом Детской краевой клинической больницы г. Краснодара с рекомендациями: ЛФК ежедневно до 3-4 раз в день по 5-10 минут, массаж общий дифференцированный №15-20, плавание, неинвазивная вентиляция легких по потребности, контроль оксигенации крови (пульсоксиметр) в ночное время, убидекаренон (5 капель 2 раза в день 1 месяц), церебролизин (в первый день 0,5 мл в/м №1, второй день 0,7 мл в/м №1, третий день 0,9 мл в/м №1, с четвертого дня 1,0 мл в/м №7).

В данном клиническом примере медикаментозная терапия имела заместительный характер и, в целом, позволила улучшить качество жизни пациента. Индивидуальная программа реабилитации с целью функциональной адаптации

организма включала назначение следующих ортопедических средств: поддерживающего корсета для сидения, опоры для стояния, безнагрузочных тугторов на конечности, коляски для прогулок типа «Кимба», стульчика с боковым держателем, регулирующими подлокотниками и подголовником.

Обсуждение. СМА является неизлечимым орфанным заболеванием, однако надлежащий уход наряду с поддерживающей терапией могут значительно продлить сроки жизни, снижая потенциально возможные вторичные осложнения. Тем не менее, возможность использования терапии на уровне SMN-белка позволит качественно снизить уровень СМА.

Необходимо также рассмотреть аспект того, что SMN является повсеместно экспрессируемым белком, поэтому правдиво утверждение, что СМА не ограничивается патологией только двигательных нейронов. Наиболее высокое содержание белка отмечается в головном, спинном мозге, почках, печени, также содержится в сердце, мышцах и других тканях. [4] Этот факт поднимает вопрос об эффективности терапии, нацеленной в основном на моторные нейроны, в то время как возможно присоединение полиорганной патологии. Это касается и интратекального введения препаратов, рассчитанного на распределение по цереброспинальной жидкости в ткани центральной нервной системы (ЦНС), но не влияющего на другие органы. Данный вопрос требует дальнейшего разбора. [9]

В настоящее время рассматриваются стратегии терапии патологии, направленные на увеличение уровня белка-SMN:

- использование антисмысловых нуклеотидов (АСО), приводящих к включению 7 экзона гена SMN2 путем предотвращения действия ингибирующих факторов, что способствует производству полноразмерного белка SMN;
- использование малых молекул, повышающих образование белка SMN;
- генная терапия СМА, которая считается самым передовым медицинским подходом, который непосредственно нацелен на дисфункциональный SMN1-ген при СМА с использованием аденоассоциированного вирусного вектора серотипа 9 (scAAV9): безопасность и эффективность в настоящее время исследована в нескольких исследованиях III фазы STRIVE, препарат Золгенсма был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для внутривенного применения пациентам при СМА в возрасте до 2 лет в мае 2019.

Имеющиеся альтернативные терапевтические стратегии включают нейропротективный подходы с малыми молекулами или стволовыми клетками и подходы, которые направлены на улучшение силы и функции мышц. [9, 10]

21 июня 2017 года Европейское медицинское агентство одобрило нусинерсен (Спинраза) как первый препарат для лечения спинальной мышечной атрофии в Европе. На сегодняшний день по данным Фонда «Семьи СМА» от 13 февраля 2019 г. препарат является единственным зарегистрированным в России для лечения данной патологии, получив орфанный статус. Спинраза была одобрена для лечения всех типов спинальной мышечной атрофии, хотя данные об эффективности для СМА типа III и IV все еще относительно скудны. [2, 6]. Терапевтический эффект основан на увеличении производства полноразмерного белка SMN из гена SMN2, таким образом компенсируя генетический дефект в гене SMN1. [7] Препарат выпускается для интратекального введения с дозировкой 12 мг на 5 мл. Рассматривается альтернатива введения лекарственного средства с помощью интратекальных насосов. Нусинерсен вводится интратекально для того, чтобы оптимизировать доставку лекарства, поскольку антисмысловые олигонуклеотиды неадекватно проникают через гематоэнцефалический

барьер. Поэтому если препарат ввести системно, для достижения терапевтического эффекта в ЦНС потребуется повышение дозы примерно в 100 раз. Регулярная терапия позволяет эффективно замедлить течение патологического процесса и улучшить качество жизни пациента. [9]

Выявляют сильные и слабые стороны применения нусинерсена. Несомненно, положительной стороной является доказанная эффективность действия препарата, что способствует более активному подходу к управлению СМА I типа. Отрицательным аспектом является способ введения препарата, что вызывает потенциальные сложности его использования у пациентов со сколиозом, операциями на позвоночнике и в ранней возрастной группе. Кроме того, высокие экономические затраты на лечение требуют рассмотрения вопросов финансирования и программ поддержки пациентов с СМА I типа. [8]

Заключение. Представленный клинический случай спинальной мышечной атрофии I типа отражает специфику клиники и терапии патологии. Потенциал излечения заболевания возможен благодаря новым орфанным препаратам, появившимся на фармацевтическом рынке. Как было сказано, в настоящий момент только нусинерсен является единственным зарегистрированным препаратом в России, но как только станут доступными другие стратегии терапии СМА, в частности генная терапия, выбор тактики лечения будет исходить от клинического течения заболевания, возможности или ограничений применения препарата (например, для пациентов, страдающих сколиозом или имеющих в анамнезе операции на позвоночнике, предпочтительным является генная терапия с более простым способом введения препарата) и программ реализации лечения, составленными группой экспертов.

Использование комбинированной терапии, включающей SMN-ориентированные и SMN-независимые методы лечения, направленные на снижение возникновения системной патологии и сохранение нервно-мышечной функции, возможно, представляют лучшие подходы к лечению СМА.

1. Лепесова М. М., Ушакова Т. С., Мырзалиева Б. Д. Дифференциальная диагностика спинальной мышечной амиотрофии первого типа. // Вестник АГИУВ. 2016. №1. С. 38-46.
2. Митьковский В. Г., Пономарева Н. Ю., Макарова В. В., Милагина В. С., Ямпольская Е. Н., Кочетков А. В. Спинальная мышечная атрофия. Клинико-генетическое обследование и прогноз у больной, планирующей беременность. // Клиническая практика. 2019. №1. С. 94-100
3. Побединская А. И., Буянова Г. В., Масленникова Н. В., Смирнов Д. С. Спинальные мышечные атрофии детского возраста // Педиатрический вестник Южного Урала. 2015. №2. С. 78-82.
4. Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения // Нервные болезни. 2015. №3. С. 9-17.
5. Шаймурзин М.Р. Спинальные мышечные атрофии у детей: эпидемиология, фенотипические особенности и современные возможности ранней клинко-инструментальной диагностики // Междунар. неврол. журн.; МНЖ. 2019. №4 (106). С. 73-80.
6. Erin E. Neil, Elizabeth K. Bisaccia. Nusinersen: A Novel Antisense Oligonucleotide for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. // *Pediatr Pharmacol Ther.* 2019 May-Jun; 24(3). P. 194–203.
7. Haché M, et al. Intrathecal injections in children with spinal muscular atrophy: Nusinersen clinical trial experience. // *Journal of Child Neurology*, 2016, Vol. 31 (7). P. 899–906.
8. Messina S. New Directions for SMA Therapy. // *Journal of Clinical Medicine*. 2018, 7, 251.
9. Parente, Valeria and Stefania Corti. Advances in spinal muscular atrophy therapeutics. // *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2018, Vol. 11. P. 1-13.
10. Schorling D.C., Pechmann A., Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. // *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2020; 7 (1). P. 1-13.
11. Stephen J. Kolb, John T. Kissel. Spinal Muscular Atrophy.// *Neurol Clin*. 2015 Nov; 33(4). P. 831–846.