

Л.Г. Кирилова, д. мед. н., науковий керівник відділення, О.О. Мірошников, О.О. Юзва, М.Е. Бубряк, відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Синдром дифузної м'язової гіпотонії у дітей: проблеми диференційної діагностики та перспективи лікування

За останні десятиріччя патологічні стани, які уражують нервову систему, вийшли на одне з провідних місць у структурі захворюваності не лише в Україні, але й в усьому світі. Нервово-психічні розлади є домінуючою причиною дитячої інвалідності, що пов'язано із соціально-економічним становищем населення, недосконалою системою профілактики, ранньої діагностики та відновного лікування цієї патології. Спостерігається збільшення серед дитячого населення України тяжких інвалідизуючих станів, що проявляються порушеннями психічного розвитку, розладами мови, поведінки і комунікативних функцій, які часто поєднуються з затримкою статокінетичного та психомовленнєвого розвитку.

Довгий час основною причиною порушень неврологічного розвитку дитини вважалися перинатальні ураження центральної нервової системи, зокрема гіпоксичного та ішемічного генезу. Однак сьогодні зростає роль генетичних методів у визначенні етіології багатьох нервово-психічних розладів. Важливим є встановлення правильного діагнозу та розробка стратегії лікування, заснованої на генетичній основі розладу. Відділення психоневрології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» одним із перших у нашій країні прийняло цей виклик [12]. Під ураження нервової системи перинатального генезу не рідко маскуються орфанні (рідкісні) захворювання. Хоча вони зазвичай уражують кілька органів або систем, домінуючими часто є ознаки ушкодження нервової системи, тому пацієнти звертаються саме до невролога. Однак через те, що такі захворювання рідко зустрічаються в популяції, до встановлення діагнозу пацієнти відвідують декількох спеціалістів, а в 40% випадків рідкісне захворювання неправильно діагностується як мінімум 1 раз [1, 12].

Орфаними захворюваннями, тобто рідкісними, називають таке захворювання, яке постійно прогресує, стає причиною скорочення життя або інвалідності людини та поширеність якого серед місцевого населення не перевищує показник 1:2000. Саме про таке визначення йдеться в законі України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфаних) захворювань» [16, 17, 27].

Частою ознакою орфаних захворювань нервової системи у дітей раннього віку є синдром дифузної м'язової гіпотонії (СДМГ), який приводить до затримки статокінетичного розвитку. У дітей раннього віку СДМГ може поєднуватися з порушеннями психічного розвитку, розладами мови, поведінки і комунікативних функцій [2, 12, 23].

Раніше в літературі для визначення СДМГ у дітей раннього віку використовувалися термін «м'ява дитина», або «florru baby». Однак на нашу думку він є легітимним лише у дітей у віці до 6 місяців, а в подальшому необхідна точна нозологічна діагностика. Термін «м'ява дитина» застосовується для опису дітей раннього віку з низьким м'язовим тонусом, у яких м'язова гіпотонія розвивається в період становлення основних моторних навичок [4, 5, 8]. Слово «florru» може використовуватися для позначення зниження м'язового тону (гіпотонія), зниження м'язової сили (слабкість), підвищеної лабільності у суглобах. Важливим є визначення того, має місце у дитини зниження тону з м'язовою слабкістю чи без неї [1, 4, 19].

У структурі синдрому м'язової гіпотонії часто може мати місце істинне ураження рухової одиниці на різних її рівнях, тобто спадкові нервово-м'язові, метаболічні та мітохондріальні захворювання, що потребують якомога раннього встановлення діагнозу для своєчасного початку лікування [1, 4, 8].

Існує ряд захворювань, які клінічно проявляються СДМГ із затримкою статокінетичного розвитку, зокрема генетичні захворювання з ураженням нервово-м'язового апарату (спінальна м'язова атрофія — СМА, м'язова дистрофія, невральна аміотрофія), хвороби обміну речовин та накопичення (лізосомальні хвороби, зокрема хвороба Помпе), мітохондріальні захворювання. Ці захворювання зустрічаються набагато частіше, ніж вважається, але виявити їх, встановити точний нозологічний діагноз без використання додаткових нейрофізіологічних та генетичних методів обстеження практично неможливо [1, 8, 35].

В залежності від рівня ураження нервової системи виділяють гіпотонію центрального і периферичного генезу, що характеризуються певними клінічними особливостями [17, 18, 21]. На долю центрального типу гіпотонії, згідно з різними даними [4, 7], припадає близько 80%. Близько 20% гіпотоній — периферичного генезу з різним рівнем ураження, від моторного нейрона до м'язового волокна. При ураженні ЦНС, як правило, гіпотонія в подальшому змінюється спастичністю, тоді як гіпотонія при ураженні рухової

одиниці зберігається протягом усього перебігу захворювання. М'язова сила при центральній гіпотонії може не знижуватися або знижуватися незначно, тоді як при периферичному ураженні вона значно знижена [4, 16, 130, 131].

Стани, пов'язані з розвитком центральної гіпотонії: гострі енцефалопатії (гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, гіпоглікемія); хронічні енцефалопатії (вади розвитку головного мозку); вроджені розлади метаболізму (мукополісахаридоз, аміноацидурия, органічні кислоти, ліпідоз, глікогеноз, хвороби накопичення); хромосомні розлади (синдром Прадера — Віллі, трисомія 21); генетичні розлади (сімейна дизавтономія, синдром Лоу); пероксисомні розлади (неонатальна адренолейкодистрофія, синдром Цельвегера); ендокринні (гіпотиреоз); розлади сполучної тканини (синдром Елерса — Данлоса); неякісний остеогенез; доброякісна вроджена гіпотонія [4, 21, 129].

Причини паралітичної/нервово-м'язової гіпотонії: СМА, паралітичний поліомієліт, невротатія, спадкова моторно-сенсорна нейропатія, вроджена гіпомієлінізуюча нейропатія, гостра демієлінізуюча поліневропатія [7].

Проблеми нервово-м'язового з'єднання: перехідна неонатальна міастенія, аутоімунна міастенія, вроджений міастенічний синдром, м'язові розлади, вроджена міопатія (німалінова, міотубулярна, хвороба центрального стрижня, вроджена м'язова дистрофія (синдром Уокера — Варбурга, синдром Фукуяма, мерозин-позитивна міопатія та ін.), вроджений міастенічний синдром, вроджена міотонічна дистрофія, метаболічна міопатія (дефіцит кислоти мальтози, дефіцит фосфорилази, мітохондріальна міопатія) [8, 14, 132].

У структурі синдрому м'язової гіпотонії значне місце займають генетичні захворювання, що супроводжуються ураженням рухової одиниці на різних рівнях. До цієї групи відносяться спадкові нервово-м'язові захворювання, які потребують раннього встановлення діагнозу [2]. Визначення типу мутацій у генах членів родини високого ризику моногенних хвороб, таких як фенілкетонурия, СМА і м'язова дистрофія Дюшена, дозволяє проводити пренатальну діагностику та визначити гетерозиготне носійство з використанням прямих методів аналізу ДНК клітин плоду [4, 7, 44, 83].

Великою та надзвичайно складною в діагностичному та лікувально-прогностичному плані є група хвороб, субстратом ураження яких є нервово-м'язовий апарат, зокрема ураження на рівні мотонейронів передніх рогів спинного мозку та м'язів [3]. В останні роки відбувся значний прорив у лікуванні СМА — важкого нервово-м'язового захворювання, що раніше вважали некурабельним.

Захворювання мотонейронів мають схожі клінічні прояви, однак відрізняються за тяжкістю перебігу та прогнозом. Спільними проявами цих хвороб є затримка статокінетичного розвитку та виражена дифузна м'язова гіпотонія з відсутністю або зниженням сухожильних рефлексів. Дебют може відбуватися як у ранньому дитинстві, так і в дорослому віці.

Етіологія та патогенез

СМА — прогресуюче захворювання з ураженням мотонейронів передніх рогів спинного мозку, що характеризується прогресуючою втратою спинномозкових клітин передніх рогів та призводить до м'язової денервації, атрофії та слабкості [10].

Поширеність усіх форм СМА становить 1 випадок на 6-10 тис. немовлят. Носієм захворювання є 1 особа з 40-60. Це друга після м'язової дистрофії Дюшена за поширеністю патологія з групи спадкових нервово-м'язових захворювань. Тип успадкування СМА аутосомно-рецесивний, аутосомно-домінантний, Х-зчеплений; співвідношення статей ч1:ж1. Найбільш часта форма — рання дитяча з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Дефект гену локалізується на 5-й хромосомі теломерних ділянок q11.2-13.3. Виявлені рідкісні Х-зв'язані та аутосомно-домінантні форми [11, 10].



Л.Г. Кирилова



О.О. Мірошников



О.О. Юзва

Основними патогенетичними механізмами СМА є відсутність або зниження синтезу білка SMN. Він є у багатьох органах та тканинах організму. Особливо високий його вміст відмічається у головному та спинному мозку, нирках, печінці та міокарді.

Діяльність усіх клітин залежить від SMN, але зменшення його утворення особливо критично для декількох типів клітин, включаючи рухові нейрони. При дефіциті SMN порушується нормальне управління аксонами: відбувається їх надмірне розгалуження, зниження швидкості росту та розмірів аксонів, розвиваються аномалії кластеризації кальцієвих каналів у конусі росту, формування аномальних пресинаптичних терміналів аксонів рухових нейронів.

Класична форма СМА вперше виявлена в 1891 р. У 1956 р. була описана нова форма СМА з більш пізнім початком і відносно доброякісним перебігом. Подібні випадки хвороби раніше описувалися як доброякісна м'язова дистрофія з мимовільними фасцикуляціями м'язових волокон (зовні проявляється підшкірним тріпотінням). Наступні дослідження показали, що в одній і тій же сім'ї можуть виникати різні форми СМА.

Крім того, у літературі є описи дитячої СМА, перебіг якої поєднується з недорозвиненням структур головного мозку, вродженими переломами, формуванням ранньої дихальної недостатності, вродженими вадами серця, артрогрипозом [12, 10, 11].

Клінічні прояви

Основними клінічними проявами є прогресуюча м'язова слабкість і атрофія скелетних м'язів. Вік появи перших ознак СМА відрізняється при різних типах цієї патології. При I типі дебют проявів спостерігається у перші місяці життя, при II типі — у перші роки життя, при III типі — у віці 10-20 років [10].

При I типі СМА (тип Вердніга — Гофмана) жінка вже під час вагітності може звернути увагу на пізню появу рухів плоду. З народження у дитини виражене дифузне зниження м'язового тону (синдром «м'явої дитини»). Вже у перші місяці життя з'являються слабкість і атрофія м'язів верхніх і нижніх кінцівок, із наступним залученням м'язів тулуба і шиї. Такі зміни призводять до того, що діти не можуть тримати голову, перевертатися, тримати предмети та сидіти. М'язова атрофія та посмикування м'язових волокон звичайно маскуються шаром підшкірно-жирової клітковини. Характерним симптомом є дрібне тремтіння (тремор) пальців рук (фасцикулярний тремор). Іноді виявляються посмикування м'язів язика. Типовою ознакою також є ослаблення або повне зникнення сухожилькових рефлексів, обмеження нормальної руховості в суглобах, деформації скелета. Через слабкість міжреберних м'язів грудна клітка дитини стає сплющеною. Через слабкість м'язів вентиляція легень недостатня, тому дитина страждає від частих респіраторних інфекцій, різних дихальних розладів. Психічний розвиток дітей зазвичай не страждає. Розлади чутливості відсутні. При прогресуванні хвороби функції жування та ковтання погіршуються, смерть зазвичай настає внаслідок аспірації та дихальної недостатності [89, 102].

СМА I типу (Вердніга — Гофмана) дебютує у новонароджених із проявів вираженої м'язової гіпотонії. У грудному віці захворювання проявляється тим, що дитина не може тримати голову, перевертатися, сидіти. М'язи обличчя при

цьому не уражені, зберігається хороша міміка. Пізніше можуть приєднатися фасцикуляції (швидкі посмикування пучків м'язових волокон). Сухожильні рефлексів пригнічені. При електронейроміографії виявляється характерна ознака — так званий «ритм частоколу». Сьогодні у 95% випадків діагноз підтверджується при молекулярно-генетичному дослідженні [51, 101, 105, 128, 144].

Для підтвердження діагнозу СМА може виконуватися біопсія м'язової тканини, яка виявляє атрофічні зміни м'язових волокон. Перебіг захворювання несприятливий. Смерть відбувається у віці до 2 років унаслідок ураження дихальної мускулатури і виникнення різних ускладнень з боку легень.

При СМА II типу захворювання вперше проявляється дещо пізніше (у перші 1,5 року життя) і характеризується більш повільним перебігом. Головною ознакою є неможливість дитини ставати на ноги. Смерть зазвичай настає після 2 років [14, 11].

При СМА II типу діти часто можуть сидіти без допомоги, але зазвичай не можуть стояти або ходити без допомоги. Такі хворі доживають до підліткового чи молодого віку [10].

При СМА III типу (хворобі Кугельберга — Веландера) захворювання дебютує після 18 місяців, найчастіше у 2-5 років (іноді й пізніше, до 17 років) і прогресує дуже повільно. Слабкість м'язів нижніх кінцівок і тазового поясу призводить до утруднення ходи, вставання, піднімання по сходах. Поступово процес поширюється на верхні кінцівки. Разом із м'язовою атрофією майже завжди наявне збільшення розмірів литкових і сідничних м'язів. Сухожилкові рефлексів поступово згасають. У більшості хворих спостерігаються виражені фасцикуляції волокон у м'язах плечового і тазового поясу, рідше — у м'язах гомілки та передпліччя. Деформації скелета не характерні, однак можуть розвинути на пізніх стадіях хвороби. Пацієнти довго зберігають можливість самостійно себе обслуговувати [15, 10, 11].

Діагностика

Діагностика СМА базується на характерних клінічних проявах, нейрофізіологічних даних (електронейроміографії) та виявленні мутації в типових генах.

Припустити наявність СМА можна у дітей із поєднанням наступних клінічних проявів [16, 17, 1]:

- гіпотонії;
- гіпо-, арефлексії;
- затримки або регресу статокінетичного та психомовленнєвого розвитку;
- кардіо-, гепатопатії.

Для діагностики СМА застосовують ДНК-діагностику делецій 7-го та 8-го екзонів гена *SMN1* і 5-го екзона гена *NAIP* та внутрішньородинне зчеплення VNTR- та STR-маркерів 2AE9.1 (D5S557) та LAS96 (D5S681) із хромосомної ділянки 5q13 [10]. Провідну роль у розвитку СМА всіх клінічних форм відіграють мутації 7-го та 8-го екзонів гена *SMN2*. Встановлено асоціацію між типом мутації та тяжкістю СМА. Протяжна делеція, що захоплює 7-ий та 8-ий екзони гена *SMN2* і 5-ий екзон гена *NAIP*, виявлена у 23% хворих на СМА і переважає у пацієнтів із найтяжчим (I) типом захворювання (хворобою Вердніга — Гофмана).

Дані МРТ головного мозку є малоінформативними, тому що СМА не впливає на структури мозку.

Існують чіткі електронейроміографічні критерії рівнів ураження рухової одиниці нервово-м'язового апарату. При СМА характерним є передньороговий патерн [18, 19]. У пацієнтів із СМА II та III типів при проведенні голчастої електронейроміографії відзначається нейрогенний патерн із високоамплітудними тривалими потенціалами рухових одиниць і зменшеним патерном рекрутування. Голчаста електронейроміографія у пацієнтів із СМА I типу дозволяє виявляти денерваційні зміни, часто без ознак реінервації [14].

Активність креатинфосфокінази в сироватці крові у пацієнтів із СМА може перевищувати норму в 2-4 рази, але не більше, ніж у 10 разів [12].

Лікування

Донедавна не було жодних оптимістичних прогнозів щодо створення етіотропної терапії спадкових нервово-м'язових захворювань. Сьогодні ж активно розробляються нові методи патогенетичного лікування.

З метою координації міжнародних зусиль з пошуку методів лікування нервово-м'язових захворювань, нових малоінвазивних методів діагностики та створення реєстрів пацієнтів із рідкісними захворюваннями започатковано проект TREAT-NMD (Translational Research in Europe — Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases).

У грудні 2016 р. Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалило препарат Спінраза (нусінерсен) — перший засіб для лікування дітей (у тому числі новонароджених) і дорослих із СМА, викликаних мутацією в гені *SMN1*.

Препарат, розроблений «Байоджен» (Biogen) і «Айоніс Фармасьютикал» (Ionis Pharmaceuticals), являє собою анти-смысловий олігонуклеотид для альтернативного сплайсингу пре-мРНК гена *SMN2*, який майже ідентичний *SMN1*, і тому синтез повнорозмірного білка SMN посилюється. Спінраза (нусінерсен) вводиться інтратекально [7, 8].

Препарат радикально змінює якість життя та природний перебіг захворювання, сприяючи поліпшенню рухової функції пацієнтів із СМА і підвищенню їхньої виживаності (FDA, 2018, 2020; Ramdas and Servai).

У клінічному дослідженні ENDEAR пацієнти із СМА I типу, які одержували нусінерсен, показали клінічно значуще поліпшення рухової функції в порівнянні з учасниками дослідження, які не отримували препарат (40 проти 0%; $p < 0,0001$). Крім того, кількість померлих серед тих, хто отримував нусінерсен, була меншою (23%), ніж серед пацієнтів, що не отримували цей препарат (43%). У відкритих дослідженнях деякі пацієнти досягли таких навичок, як здатність сидіти без підтримки, стояти або ходити, тоді як ніхто не міг очікувати цього раніше при наявності СМА. Загальні висновки цих досліджень підтверджують ефективність нусінерсену при всіх типах СМА, а також гіпотезу про необхідність раннього початку лікування.

Препарат Спінраза досліджувався також у немовлят із генетично підтвердженим діагнозом СМА, які поки не мали симптомів захворювання. У дослідження NURTURE було включено 25 таких дітей віком до 6 тижнів життя. Було виявлено, що діти із СМА I типу отримували можливість стояти і ходити та мали нормальний моторний розвиток.

Мітохондріальна дисфункція супроводжує майже всі нейродегенеративні захворювання. Білки TSPO та VDAC, розташовані на зовнішній мембрані мітохондрій, вважають відповідальними за чутливість мітохондрій до вільних радикалів кисню та проникність зовнішньої мембрани. Саме вони ініціюють сигнал окисної загрози. Olesoxime — новий пероральний нейропротекторний засіб, який блокує білки TSPO та VDAC [22].

Також вивчається можливість генної терапії — повного заміщення *SMN1* за допомогою вірусних векторів (оболонки-носії генетичної інформації). Препарат Avexis перебуває на першому етапі клінічних випробувань.

У травні 2019 р. відділ по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів схвалив препарат Zolgensma для усіх дітей віком до 2 років, у яких генетичний тест підтвердив наявність будь-якого з 4 типів захворювання. Терапія — одноразова інфузія, яка триває близько 1 години.

Zolgensma діє, надаючи здорову копію дефектного гена, яка дозволяє нервовим клітинам потім виробляти необхідний білок. Це зупиняє руйнування нервових клітин і дозволяє дитині розвиватися нормально. Діти з найбільш тяжкою формою захворювання, які отримали препарат Zolgensma протягом 6 місяців після народження, мали обмежені проблеми з м'язами. Ті, хто отримав лікування раніше, показали найкращі результати. У немовлят, які одержували цей препарат після 6 місяців, прогресування захворювання зупинялося, однак повністю відновити втрачені функції не вдалося [23].

SRK-016 — інактиватор міостатину, перспективний для лікування СМА. Міостатин є ключовим сигнальним білком, який негативно впливає на м'язову масу та її функцію. Також випробовується СК-107 — активатор тропоніну (білка скорочень серцевого та скелетних м'язів). Наявні дані про те, що СК-107 посилює реакцію скелетних м'язів людини у відповідь на активацію нерва (J.A. Andrews et al., 2018). Проводиться його дослідження за участю хворих на СМА [25].

З 2020 р. FDA схвалило перший пероральний препарат Еврісді (рисидиплам) швейцарської компанії Roche для лікування СМА у дорослих і дітей віком від 2 місяців. У березні 2020 р. компанія подала досяє на реєстрацію цього препарату в Росії. Світовий обсяг продажів рисидипламу може сягнути, за підрахунками аналітиків, 2 млрд доларів на рік [15].

Дітям із нервово-м'язовими захворюваннями необхідно проведення активного відновного лікування з метою попередження тяжких інвалідизуючих ускладнень. Крім патогенетичного, використовується симптоматичне медикаментозне лікування, спрямоване на покращення процесів живлення у м'язах, корекцію порушень м'язового тону, утримання кінцівок від контрактур, підтримання осанки.

Для покращення енергетичної функції мітохондрій дітям призначають коензим Q₁₀ (убіхінол) — 2-8 мг/кг на день, рибофлавін 50-400 мг/день, L-креатин 0,1 г/кг на день, карнітин 10-100 мг/кг на день, аргінін 150-300 мг/кг на день, вітамін Е 1-2 МЕ/кг на день, вітамін С 5 мг/кг на день, α-ліпоєву кислоту 50-200 мг/день, фолієву кислоту 0,5-1 мг/кг на день [27].

Незважаючи на появу нових препаратів, вони все ще не дають можливості повністю подолати хворобу, тому пацієнти (особливо ті, у кого ознаки спінальної аміотрофії з'явилися відразу після народження) продовжують жити із серйозними супутніми патологіями. Вони можуть мати тяжкі ураження легень і потребувати щоденної підтримувальної терапії, а також ретельного дотримання відповідних схем лікування (Veerapandian, 2019).

Наведемо клінічний випадок СМА з неklasичним перебігом, що викликана мутацією *SMN2* у центромерній ділянці 5-ї хромосоми. Випадок яскраво демонструє складність діагностичного пошуку при СДМГ у дітей.

Клінічний випадок

Дитина, народжена від 1-ї вагітності, ускладненої загрозою переривання у II половині. Пологи передчасні (30 тижнів гестаційного віку), маса тіла новонародженого 1500 г, зріст 40 см, оцінка за шкалою Апгар 5/7 балів. Після народження дитина перебувала у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, на 5-ту добу переведена у відділення новонароджених із таким діагнозом: респіраторний дистрес-синдром I типу. ДН I-II ст. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія з ВШК II ст., СЕК. Набряк головного мозку з нападами апное. Недоношеність III ст. (гестаційний вік 30 тижнів). Рання анемія новонародженого.

Подальший розвиток відбувався з затримкою: дитина почала фіксувати погляд з 5 міс., посміхатися — з 6 міс., тримати голову в положенні на животі — з 10 міс. Комплекс поживлення на оточуючих з'явився у 8 міс. Предмети захоплювала періодично, більше правою рукою з 11,5 міс. З 1 р. 9 міс. посаджена, пасивно сиділа з опорою на закриті долоні. З 3 р. 8 міс. сиділа посаджена з опорою на руки, ходила при підтримці за обидві руки (але корпус добре не утримувала) з 3 р.

МРТ головного мозку в 1 р. виявило ознаки перивентрикулярної лейкомаляції.

Діагноз при направленні до відділення психоневрології нашого інституту: ДЦП. Атонічний варіант. Затримка когнітивного і мовного розвитку. Соха valga. Еквінусні стопи. Вроджена езотропія, ОС.

Показники електронейроміографії: амплітуда моторної відповіді в дистальній точці 2,59-12,4 мВ (норма 3-5 мВ). Резидуальна латентність 5,38-2,28 мс (норма 2 мс). Швидкість на відрізу «передпліччя» — голювка малогомілкової кістки» 49,2-47,2 м/с. Сенсорні відповіді в нормі.

Спонтанна активність відсутня. Середня тривалість 20 потенціалів рухових одиниць (ПРО) 9,41 мс (норма 8,2 мс, відхил +14,8%), міні 8 мс, максимум 10,4 мс. Гістограма — III ЕМГ стадія ДРП. Середня амплітуда ПРО 2243 мкВ (норма 350-600 мкВ), максимум 3564 мкВ при тривалості 9,9 мс, міні 1124 мкВ при тривалості 9,65 мс. Потенціалів амплітудою більше 1 мВ — 100%, поліфазних — 42,9%, псевдополіфазних — 57,1%.

Знижена амплітуда моторних відповідей по пп. peronei, із нормалізацією до 4 років; зниження амплітуди моторних відповідей по довгих волокнах верхніх кінцівок; швидкість проведення збудження моторними волокнами (ШПЗ) знижена до 10%, F-хвиля — N; спонтанна активність відсутня (поодинокі, ПФ в m. deltoideus). ПРО — по грубому нейрогенному типу.

Дані молекулярно-генетичного дослідження: виявлено 2 копії гена *SMN1* делеції 7-го та 8-го екзонів гена *SMN2* у гомозиготному стані, що характерно для СМА. У віці 3 років гіпертонус змінювався на дифузну виражену м'язову гіпотонію, сухожильні рефлексів практично не викликалися. Розвиток подальших рухових функцій не відбувався.

Висновки

Генетичні мутації здатні викликати широкий спектр розладів зі значно варіабельним фенотипом, у тому числі з ураженням нервово-м'язового апарату. Фенотип наведеного варіанту СМА є нетиповим для мутацій цього гена, проте, як бачимо, має місце у рідкісних випадках. Такі розлади, з одного боку, необхідно диференціювати з іншими захворюваннями нервової системи, в основному з органічним пошкодженням головного мозку, а з іншого — з класичним варіантом СМА, що виникає внаслідок мутації у гені на теломерній ділянці 5q-хромосоми. У наведеному клінічному випадку дитина народилася передчасно, перенесла гіпоксично-ішемічну енцефалопатію. На початку хвороби дифузної м'язової гіпотонії та арефлексії, характерної для СМА, не відмічалось. Відзначався атиповий перебіг хвороби, зміна гіпертонусу на гіпотонію, формування контрактур, зупинка статокінетичного розвитку. Протягом першого року життя переважав гіпертонус як прояв ураження центрального мотонейрона. Вирішальне значення для встановлення діагнозу в даному випадку мали нейрофізіологічне та молекулярно-генетичне дослідження.

Зважаючи на наявність сучасних ефективних методів лікування СМА, помилки при встановленні діагнозу неприпустимі. Точний діагноз має бути встановлений якомога раніше, сьогодні це можливо лише завдяки використанню нейрофізіологічних та молекулярно-генетичних методів. За наявності СДМГ у новонароджених та немовлят необхідно направляти пацієнтів на молекулярно-генетичне обстеження для виключення СМА. Ранній початок лікування, зокрема введення нусінерсену до 6 місяців, може кардинально змінити перебіг хвороби, дозволити дитині досягти нормального моторного розвитку.

Література

1. Евтушенко С.К. Нейромышечные заболевания у детей: проблемы ранней диагностики и современной медицинской и социальной реабилитации (научный обзор и собственные наблюдения) / С.К. Евтушенко, М.Р. Шаймурзин, О.С. Евтушенко // Міжнародний неврологічний журнал. — 2013. — № 5. — С. 13-31. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2013_5_3
2. Евтушенко С.К., Морозова Т.М., Шестова Е.П., Евтушенко О.С. Синдром мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста. — Учебно-методическое пособие, 2008. — ДонНМУ (Донецк). — С. 240.
3. Prasad A.N., Prasad C. The floppy infant: Contribution of genetic and metabolic disorders. Brain and Development, 2003, 25 (7), 457-476. doi:10.1016/s0387-7604(03)00066-4.
- ...
27. Кирилова Л.Г. Порушення мітохондріального обміну у дітей з розладами аутистичного спектра: огляд літератури та власні дані / Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, Л.І. Ткачук, О.О. Юзва, Л.Ю. Сілаєва, Л.П. Михайлець, Л.К. Ленчевська // Современная педиатрия. — 2017. — № 8. — С. 111-119.

РОЗКРИЙТЕ ЇХНІЙ ВНУТРІШНІЙ ПОТЕНЦІАЛ ІЗ ПРЕПАРАТОМ СПІНРАЗА

Софія,
вік 2,5 року,
СМА з дебютом у дитячому віці
(тип I) при лікуванні
препаратом СПІНРАЗА

Коротка інструкція для медичного застосування препарату СПІНРАЗА (SPINRAZA)

Склад: діюча речовина: nusinersen; 1 мл містить 2,4 мг нусінерсену; 1 флакон по 5 мл містить 12 мг нусінерсену; **допоміжні речовини:** натрію дигідрофосфат дигідрат; динатрію фосфат; натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрія гідроксид; хлороводнева кислота; вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Інші препарати для лікування захворювань кістково-м'язової системи. Нусінерсен. Код АТХ: M09AX07.

Клінічні характеристики. Показання. Препарат Спінраза показаний для лікування спінальної м'язової атрофії (СМА), спричиненої мутацією в хромосомі 5q.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Спосіб застосування та дози. Препарат Спінраза призначений для інтратекального введення за допомогою люмбальної пункції. Рекомендована доза становить 12 мг (5 мл) на одне введення. Терапію препаратом Спінраза слід починати якомога раніше після встановлення діагнозу з 4 доз насичення у 0, 14, 28 та 63 день. Після цього один раз кожні 4 місяці слід вводити підтримувальну дозу. Призначений лише для одноразового застосування.

Інструкція щодо приготування лікарського засобу перед введенням

Флакон з препаратом Спінраза слід перевірити на наявність частинок перед введенням. Флакон не слід використовувати, якщо спостерігаються частинки та/або рідина у флаконі не прозора і безбарвна. Приготування розчину препарату Спінраза для інтратекального введення повинно здійснюватися в асептичних умовах. Перед введенням флакон слід дістати з холодильника і дати нагрітись до кімнатної температури (25 °C), не вдаючись до зовнішніх джерел тепла.

Якщо флакон не було відкрито і розчин не використовувався, флакон слід повернути в холодильник (див. розділ «Умови зберігання»).

Безпосередньо перед введенням, знімають пластикову кришку, протикають центр пробки флакона голкою шприца та витягують необхідний об'єм розчину.

Препарат Спінраза не слід розводити. Використання зовнішніх фільтрів не потрібно.

У разі, якщо розчин не використовувався протягом 6 годин після його набирання у шприц, розчин слід утилізувати.

Невикористаний лікарський засіб і відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти. Препарат застосовують для лікування дітей.

Побічні реакції. Побічні реакції, пов'язані з люмбальною пункцією. Дуже часто: головний біль, блювання, біль в спині. У післяреєстраційному періоді з невідомою частотою спостерігалися серйозні інфекції, такі як менінгіт, випадки гідроцефалії та асептичного менінгіту.

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/17852/01/01, затверджено МОЗ України 11.01.2020 року наказом № 41 Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 11.01.2020 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Фотографии приведены исключительно в качестве иллюстраций и отражают результаты, достигнутые у конкретных пациентов. Индивидуальные результаты могут отличаться.