

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

На правах рукописи

ШАЙМУРЗИН МАРК РАФИСОВИЧ

УДК: 616.74 – 007.23 – 053.2 – 085

**НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ
СО СПИНАЛЬНЫМИ МЫШЕЧНЫМИ АТРОФИЯМИ:
МЕХАНИЗМЫ САНОГЕНЕЗА, СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Экземпляр идентичен всем
существующим у ученого секретаря
Диссовета Д 01.026.06

Научный консультант:
заведующий кафедрой детской
и общей неврологии ФИПО ГОО ВПО
ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
д. мед. н., доцент
Луцкий Игорь Степанович

Ученый секретарь Коценко Ю. И.

Донецк – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	11
ГЛАВА 1. СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ У ДЕТЕЙ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	23
1.1 Современное состояние проблемы спинальных мышечных атрофий	23
1.2 Клинико-неврологические проявления и фенотипический полиморфизм проксимальных форм спинальных мышечных атрофий.....	25
1.3 Молекулярно-генетические аспекты проксимальных форм спинальных мышечных атрофий.....	30
1.4 Методы оценки физических возможностей и двигательной функции у детей со спинальными мышечными атрофиями.....	37
1.5 Электрофизиологические характеристики периферического нейромоторного аппарата.....	42
1.5.1 Общие положения электронейромиографии.....	42
1.5.2 Роль стимуляционной электронейромиографии в диагностике неврогенных нарушений.....	43
1.5.3 Роль игольчатой электронейромиографии в верификации уровня поражения моторной интеграции	45
1.5.4 Возможности электронейромиографии в оценке характера течения заболевания	50
1.6 Возможности и перспективы медикаментозного и немедикаментозного лечения спинальных мышечных атрофий на современном этапе	54
1.6.1 Коррекция двигательных нарушений и костно-суставных нарушений у детей со спинальными мышечными атрофиями	54
1.6.2 Приоритетные направления этиотропной терапии у детей со спинальными мышечными атрофиями	59

1.6.3 Представления о метаболической терапии спинальных мышечных атрофий.....	72
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	98
2.1 Организация исследования	98
2.2 Методы клинико-инструментальных исследований	104
2.2.1 Шкалы для оценки функциональных двигательных возможностей.	104
2.2.2 Электрофизиологические методы	108
2.2.3 Рентгенологические методы обследования.....	114
2.3 Методы статистической обработки материала исследования.....	115
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ СПИНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ АТРОФИЙ: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ	116
3.1 Инициальные проявления и преморбидные особенности спинальных мышечных атрофий 2 и 3 типа.....	116
3.2 Клинико-функциональная и электронейромиографическая характеристика спинальных мышечных атрофий 2 и 3 типа	120
ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ, ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИМИ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ	136
4.1 Корреляционная связь между амплитудой М-ответа и показателями мышечной силы у обследованных больных.....	136
4.2 Корреляционный анализ влияния величины деформационного угла бокового отклонения по Коббу на электронейромиографические значения девиации максимальной амплитуды потенциалов и девиации средней частоты потенциалов	138
ГЛАВА 5. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ КОМБИНАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ СПИНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ АТРОФИЙ	141
5.1 Нейродиета у пациентов со спинальными мышечными атрофиями	142

5.2 Немедикаментозная коррекция двигательных нарушений у больных спинальными мышечными атрофиями	144
5.3 Персонализированная терапия стабилизации нейронопатии при спинальных мышечных атрофиях	152
5.4 Возможности патогенетической терапии вторичной аксональной невропатии у пациентов со спинальными мышечными атрофиями.....	156
5.5 Модель патогенетической поэтапной терапии миогенных нарушений у пациентов со спинальной мышечной атрофией.....	157
5.6 Реабилитационная программа костно-суставных нарушений у детей с проксимальными формами спинальных мышечных атрофий	158
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ МЕТОДОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ СПИНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ АТРОФИЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА	164
6.1 Мониторинг балльной оценки функциональных возможностей по шкале RHS и MHS.....	164
6.2 Мониторинг показателей мышечной силы по шкале Хаммерсмит и шкале L. McPeak.....	166
6.3 Оценка эффективности терапии спинальных мышечных атрофий по данным электронейромиографии	171
6.3.1 Мониторинг показателей игольчатой электронейромиографии.....	171
6.3.2 Мониторинг показателей стимуляционной и поверхностной электронейромиографии.....	176
6.4 Динамика выраженности нейромышечного сколиоза за период проведения исследования.....	179
ГЛАВА 7. ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ И ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО СПИНАЛЬНЫМИ МЫШЕЧНЫМИ АТРОФИЯМИ	182
7.1 Клинико-диагностический паттерн при первичном обращении.....	183
7.2 Нейрофизиологические, радиологические и лабораторные методы	186
7.3 Молекулярно-генетические методы.....	187

7.4 Показания для консультации профильных специалистов	188
7.5 Алгоритм диспансерного наблюдения больных со спинальными мышечными атрофиями 2 и 3 типа.....	189
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	197
ВЫВОДЫ	214
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	220
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	222
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	224
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	288

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	– аденозиндифосфат
АКДС	– адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
АЛК	– ацетилкарнитин
АМФ	– аденозинмонофосфат
А-Р	– аутосомно-рецессивный тип наследования
АТФ	– аденозинтрифосфат
ацетил- CoA/CoASH	– ацетил-коэнзим А
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ГДФ	– гуанозиндифосфат
ГС-2	– пациенты со СМА 2 типа группы сравнения
ГС-3	– пациенты со СМА 3 типа группы сравнения
ГТФ	– гуанозинтрифосфат
Гц	– герц
Да	– дальтон (атомная единица массы)
ДГЛК	– дигидролипоевая кислота
ДЕ	– двигательная единица
ДМАП	– девиация максимальной амплитуды потенциалов
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДРП	– денервационно-реиннервационный процесс
ДСЧП	– девиация средней частоты потенциалов

ед. изм.	– единица измерения
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИФО	– инозитолфосфат-олигосахариды
КАТ	– карнитин-ацетилтрансфераза
КоА	– коэнзим А
кОм	– килоом (единица измерения электрического сопротивления)
КПТ	– карнитин-пальмитоилтрансфераза
ЛФК	– лечебная физкультура
мВ	– милливольт
мг	– миллиграмм
мд	– миллионная доля
мкВ	– микровольт
мкг	– микрограмм
мл	– миллилитр
М-ответ	– моторный ответ
мРНК	– матричная рибонуклеиновая кислота
м/с	– метр в секунду
мс	– миллисекунда
НАД / НАДФ	– никотинамидадениндинуклеотид / никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НАДФН	– восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата
НМЗ	– нейромышечные заболевания
ОГ-2	– пациенты со СМА 2 типа основной группы

ОГ-3	– пациенты со СМА 3 типа основной группы
ПАРП	– поли(аденозиндифосфатрибоза)-полимераза
ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
ПДЕ	– потенциал двигательной единицы
ПИР	– постизометрическая релаксация
ПОВ	– положительная острая волна
ПФ	– потенциал фибрилляции
ПФЦ	– потенциал фасцикуляции
р/д	– раз в день
СМА	– спинальная мышечная атрофия
СПИ	– скорость проведения импульса
ТДФ	– тиаминдифосфат
ТПФ	– тираминпирофосфат
ТТФ	– тиаминтрифосфат
у. е.	– условная единица
ФАД	– флавинадениндинуклеотид
ФМН	– флавинмононуклеотид
ЦТК	– цикл трикарбоновых кислот
ЭНМГ	– электронейромиография
ЯК	– янтарная кислота
α -ЛК	– альфа-липоевая кислота
AAV9	– adeno-associated dependoparvovirus 9 (аденоассоциированный вирусный вектор 9)
A β 25–35	– бета-амилоидные пептиды

CHOP INTEND	– The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (Филадельфийская шкала оценки двигательных функций у детей с нейромышечными заболеваниями)
DcpS	– decapping scavenger (фермент с пирофосфатазной активностью)
D157495, RG3039, PF-06687859	– кодовые названия соединения на различных фазах исследования, терапевтическим эффектом которого является ингибирование расщепления РНК ферментом DcpS, что по определению может увеличить экспрессию SMN2
F-волна	– поздний феномен, который реализуется двигательной частью нервно-мышечного аппарата
GTF2H2	– general transcription factor IIH, polypeptide2 (ген, кодирующий субъединицу 4 главного транскрипционного фактора IIH)
H-рефлекс	– моносинаптический рефлекторный ответ мышцы
HFMS	– Hammersmith Functional Motor Scale (шкала оценки функциональных возможностей Хаммерсмит)
hnRNAs	– heterogeneous nuclear Ribonucleic acid (гетерогенная ядерная рибонуклеиновая кислота)
MLPA	– multiplex dependent probe amplification (метод мультиплексной амплификации лигированных зондов)
MHS	– модифицированная шкала Хаммерсмит
NAIP	– neuronal apoptosis inhibitory protein (ген, кодирующий белок-ингибитор нейронального апоптоза)
NF-κB	– ядерный фактор каппа В
NMDA- рецептор	– N-метил-D-аспартат-рецептор
NO	– оксид азота
NO-синтаза	– синтаза оксида азота
OCTN2	– carnitine/organic cation transporter 2 (Na ⁺ – зависимый белок-транспортер карнитина)
r	– коэффициент корреляции Пирсона
PLS3 (Plastin 3)	– белок, который у человека кодируется одноименным геном на X-хромосоме

RHS	– Revised Hammersmith Scale (пересмотренная шкала Хаммерсмит)
RULM	– Revised Upper Limb Module for spinal muscular atrophy (шкала оценки двигательных возможностей верхних конечностей у детей со спинальными мышечными атрофиями)
scAAV	– self-complementary adeno-associated virus (самокомплементарный аденоассоциированный вирус)
SERF1A (H4F5)	– small EDRK-rich factor 1A (ген, кодирующий полноразмерный белок EDRK- фактора 1A)
SMA REACH UK	– сообщество Великобритании, организованное для заключения национального соглашения о медицинских и физиотерапевтических оценках, а также стандартов оказания помощи людям, страдающим спинальной мышечной атрофией
SMN	– survival motor neuron (ген, кодирующий белок выживаемости мотонейронов)
SMNc (SMN2)	– survival motor neuron 2 (centromeric), ген, кодирующий белок выживаемости мотонейронов, центромерная копия
SMNt (SMN1)	– survival motor neuron 1 (telomeric), ген, кодирующий белок выживаемости мотонейронов, теломерная копия
STR1VE, SPR1NT 33 FIREFISH	– кодовые названия нерандомизированных, открытых, многоцентровых, международных исследований генотерапевтических препаратов
TRO19622	– олесоксим

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

В структуре наследственных нейродегенеративных заболеваний особое место занимает клинически гетерогенная группа патологических состояний двигательного нейрона спинного мозга, представленная спинальными мышечными атрофиями (СМА). Распространенность СМА составляет 1–2 случая на 100 тыс. человек. Клинически заболевание проявляется стойкими статомоторными нарушениями, неуклонным снижением функциональных возможностей, развитием инвалидизации с диапазоном тяжести от злокачественной инфантильной формы с тетраплегией и высокой смертностью до умеренных проявлений и мягкого течения заболевания с нормальной продолжительностью жизни (Евтушенко С. К. и соавт., 2014; Гузева В. И., 2015; Carré A. et al., 2016; Hwang H. et al., 2017). Патогенетически СМА связаны с поражением нижних мотонейронов спинного мозга и ствола мозга, что обусловлено делециями или мутациями в гене выживания мотонейрона 1 (SMN1) и приводит к прогрессирующим нарушениям функционирования поперечно-полосатой мускулатуры конечностей и туловища (Петрухин А. С. и соавт., 2018; Darras B. T. et al., 2018; Гусев Е. И., 2019).

Достижения в изучении молекулярно-генетических основ СМА позволили существенно улучшить терапевтический потенциал с возможностями модуляции генетического дефекта (Dubowitz V. et al., 2019, 2020; Mercuri E. et al., 2018, 2019). Вместе с тем целевые показатели по ряду генотерапевтических соединений не достигнуты в полном объеме (Castro D., 2014; Arnold W. D., 2015; Dangouloff T., 2019), окончательно не доработаны механизмы инфраструктурной организации в данном направлении (Finkel R. S. et al., 2018; Pearson S. D. et al., 2019), продолжается изучение долгосрочной эффективности и переносимости таргетной терапии (Zingariello C. D. et al., 2019; Ross L. F., 2019; Riessland M., 2019).

Несмотря на существующую большую гетерогенность клинического ответа на доступные в настоящее время методы лечения, начиная от отсутствия ответа до впечатляющих результатов (Lloyd A. J. et al., 2019; Darbà J., 2020), ведущим прогностически благоприятным фактором, определяющим эффективность лечения, является назначение терапии на стадии ранних клинических проявлений заболевания (Zhao M. et al., 2019; Michel C. et al., 2020). В основе лечения должна лежать стратегия персонализированной терапии с учетом индивидуальных особенностей развития заболевания и ответа на применяемые методики воздействия (Vaidya S. et al., 2018; Шаймурзин М. Р. и соавт., 2019, 2020; Ross L. F. et al., 2019).

Степень разработанности темы исследования

Опираясь на положительные предварительные результаты мультицентровых плацебо-контролируемых исследований, в США и в странах Европейского союза в качестве этиотропного лечения СМА применяют рекомбинантную аденовирус-ассоциированную генную терапию, направленную на доставку копии гена, кодирующего белок выживаемости мотонейронов (Starner C. I. et al., 2019; Vita G. et al., 2019; Walter M. C. et al., 2019). В Российской Федерации геномодулирующая терапия проксимальных форм СМА представлена соединением, являющимся антисмысловым олигонуклеотидом, механизм действия которого сопряжен с факторами сплайсинга. С их помощью обеспечивается сохранность 7-го экзона гена SMN2, благодаря чему синтезируется функционально полноценный белок выживаемости мотонейронов, позволяя стабилизировать клиническое состояние ребенка, но без регресса уже вызванных болезнью нарушений (Singh N. N. et al., 2015; Tizzano E. F. et al., 2018; Pulst S. M., 2019; Saffari A. et al., 2019). Ранняя клинко-электронейромиографическая диагностика и динамическая верификация патологических симптомов позволяет сформировать персонализированные подходы комплексного патогенетически направленного лечения, предупредить

формирование осложнений и максимально сохранить двигательный потенциал на ранних этапах заболевания.

Другим не менее важным вопросом в сегменте таргетной терапии является неизученная проблема пролонгированной безопасности и переносимости подобного вида лечения (Ross L. F. et al., 2019; Serra-Juhe C. et al., 2019). Ввиду недостаточного опыта применения геномодифицирующих соединений у пациентов со СМА окончательно не сформированы механизмы инфраструктурной организации в этом направлении, что существенно ограничивает полноценность мероприятий с позиции долговременной курации. В настоящее время форсирование барьеров, стоящих на пути к эффективной помощи, заключается в персонализированном комбинаторном подходе к терапии, который основан на раннем выявлении симптомов, оказывающих негативное влияние на течение заболевания, с установлением топико-этиологического паттерна миогенного поражения и четким определением семиотики двигательных нарушений, с модификацией стандартов методов реабилитации, внедрением в лечебный процесс терапевтической концепции вовлечения наименее задействованных групп мышц, позволяющей адаптировать функциональные возможности мышечного аппарата, максимально сохранить и улучшить двигательный потенциал ребенка.

В научных исследованиях последних лет, проводимых как в амбулаторно-поликлинических условиях, так и на госпитальном этапе, получены убедительные доказательства клинической эффективности оценочных шкал функциональных возможностей и мышечной силы, (Febrer A. et al., 2011; Mazzone E. et al., 2014). Вместе с тем в литературе недостаточно информации о двигательной функции и топико-этиологическом паттерне миогенного поражения с учетом приоритетов фенотипического диагноза у пациентов со СМА различных возрастных групп.

Многофакторность развития и прогрессирования СМА неоднократно продемонстрирована в научных исследованиях и положена в основу концепции ведения пациентов СМА (Wang C. H. et al., 2007; MacKenzie A., 2010; Simone C. et al., 2016). В то же время в литературных источниках недостаточно отражены

вопросы персонализированного подхода к ведению больных СМА с учетом оценки индивидуальных особенностей развития и течения патофизиологических процессов. Ограничены сведения о потенциальных предикторах ускоренного прогрессирования заболевания, возможностях их ранней диагностики, направлениях терапевтического воздействия и маркерах эффективности лечения.

Согласно современной концепции, главной задачей диагностического этапа при СМА является возможность выявления симптомов заболевания на доклиническом уровне патофизиологических нарушений моторной интеграции с последующим генотипированием (Tizzano E. F. et al., 2017; De Sanctis R. et al., 2018; Kraszewski J. N., 2018; Bozorg Qomi S. et al., 2019). В настоящее время фокус клинических исследований сосредоточен, главным образом, на изучении патофизиологических механизмов, включая дефекты метаболизма и сплайсинга РНК, аксональный транспорт, функционирование ионных каналов как потенциальных маркеров скорости прогрессирования нейродегенеративного процесса (Mercuri E. et al., 2012; Lieberman A. P., 2018; Mary P. et al., 2018; Michel C. et al., 2020). Текущее состояние данного сегмента экспериментальной медицины и понимание патофизиологических аспектов при СМА раскрывают часть проблемы. В частности, в то время как нарушения экспрессии и сплайсинга гена SMN могут вызывать нарушения мембранных каналов, аксоплазматического транспорта и процессов миелинизации (Bottai D. et al., 2013; Arnold E. S. et al., 2018; Dubowitz V., 2019), изменения проводящих свойств аксонов периферических нервов, нарушения метаболизма различных уровней мышечного комплекса в полной мере не исследованы, не существует четких представлений, в какой степени сопряженные нарушения двигательной единицы, в частности неврогенного и миогенного характера, могут оказывать влияние на тяжесть течения заболевания, не сформирован алгоритм тактики ведения пациентов с возникающими сопутствующими невральными и миопатическими нарушениями. Изучение механизмов развития сопутствующего поражения моторной интеграции имеет важное значение с позиции стратегических аспектов, оказывающих существенное влияние на течение и прогноз заболевания.

Цель исследования

Разработать принципы комплексной патогенетически направленной персонализированной терапии на основе оценки клинико-функционального состояния двигательной системы детей со спинальными мышечными атрофиями с учетом механизмов саногенеза и стратегии прогнозирования эффективности лечебного процесса.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности двигательных нарушений у детей с различными фенотипическими вариантами СМА и установить факторы, оказывающие влияние на их прогрессирование.

2. Определить характер и значение электронейромиографических (ЭНМГ) изменений для оценки патофизиологических и саногенетических механизмов развития и течения различных фенотипических вариантов СМА.

3. Проанализировать особенности вторичных неврогенных и миогенных нарушений, возникающих вследствие патологии двигательного мотонейрона, и определить их влияние на клиническое течение, прогноз и эффективность терапевтических мероприятий.

4. На основе результатов клинико-инструментальных и функциональных исследований разработать стратегию персонализированной комплексной терапии пациентов со СМА с учетом индивидуальных особенностей патофизиологических и саногенетических механизмов развития и течения заболевания.

5. Оценить значение метода ЭНМГ как критерия в выборе персонализированной стратегии комплексной терапии и оценки ее эффективности у детей со СМА.

6. На основе патофизиологических механизмов развития, клинических и ЭНМГ-характеристик разработать алгоритмы прогноза эффективности лечения детей со СМА.

7. Разработать рекомендации по медико-социальному сопровождению и диспансерному наблюдению больных СМА.

Научная новизна работы

Впервые представлена оригинальная методика комбинаторного клинко-диагностического мониторингования на различных этапах заболевания, разработана методика ранней диагностики вторичного невральнoгo и миопатического поражения у пациентов со СМА с использованием метода ЭНМГ.

Впервые предложены персонализированные подходы к организации инфраструктуры долгосрочной курации пациентов со СМА, основанные на тщательном клинко-инструментальном обследовании с акцентированием внимания на раннем выявлении ведущего патологического паттерна, определяющего тяжесть двигательных нарушений и уровень функциональных возможностей, что ложится в основу тактики лечебных мероприятий.

Как результат проведенного комплексного клинко-инструментального исследования представлены уточненные данные о патофизиологических механизмах формирования двигательных нарушений у детей с различными фенотипическими вариантами СМА. Доказано, что в патогенезе двигательных нарушений СМА важным звеном являются сопутствующие миопатическое и невральное поражения двигательных единиц, оказывающие определенное влияние на особенности клинического течения, прогноз и результаты лечения. Обоснована тесная взаимосвязь между степенью нарушений, выявляемых при ЭНМГ, и тяжестью клинических проявлений заболевания.

Определены преморбидные особенности различных фенотипических вариантов СМА, уточнены инициальные клинические проявления заболевания с верификацией их течения, что позволяет посредством проактивных

реабилитационных мероприятий предупредить формирование осложнений и максимально сохранить двигательный потенциал на ранних этапах заболевания. Представлен топико-этиологический паттерн миогенного поражения и предложена терапевтическая концепция вовлечения наименее задействованных групп мышц для выравнивания функциональных возможностей мышечного аппарата у детей со СМА.

Доказана высокая степень корреляции между результатами клиничко-неврологического, ЭНМГ и рентгенологического исследований, что позволило оптимизировать персонализированные подходы к лечебной тактике.

На основе патофизиологических механизмов развития и течения СМА, индивидуальных клинических и ЭНМГ-характеристик разработан алгоритм дифференцированной персонализированной терапии и создана стратегия прогнозирования эффективности лечения.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования у пациентов со СМА изучены преморбидные особенности, предшествующие развитию заболевания, уточнены инициальные клиничко-неврологические симптомы у детей с различными фенотипическими вариантами СМА.

Уточнен паттерн двигательных нарушений, дифференцирована топико-этиологическая детерминация миогенного поражения различных фенотипических вариантов СМА.

Установлена роль дополнительных патофизиологических факторов, влияющих на течение СМА. По данным ЭНМГ-мониторирования идентифицированы потенциальные маркеры, позволяющие прогнозировать развитие заболевания. Показано, что признаки неврогенного и миогенного поражения, полученные в результате ЭНМГ-мониторирования, являются неблагоприятными прогностическими факторами, влияющими на формирование костно-мышечных осложнений.

Разработаны персонализированные подходы к долгосрочной поэтапной терапии, основанные на тщательном клиническом исследовании, потенцируемом параллельной интерпретацией с данными дополнительных исследований и заострением внимания на раннем выявлении симптомов, оказывающих негативное влияние на течение заболевания. Представлены комплексы лечебных методик, направленных на предупреждение и минимизацию развития осложнений со стороны костно-мышечной системы. Предложена методика медикаментозного патогенетически направленного лечения сопутствующего невралного и миопатического поражения в различные периоды течения заболевания. Модифицирована и дополнена методика немедикаментозной коррекции функциональных нарушений, включая мануальную терапию, дифференцированный массаж и комплекс упражнений, направленных на разработку менее пораженных мышечных групп.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования основана на анализе значительного объема научных трудов отечественных и зарубежных авторов в области проблематики СМА детского возраста, диагностических аспектов и методов лечения заболеваний с поражением двигательного мотонейрона.

Методы исследования включали клинический, молекулярно-генетический, инструментальный (ЭНМГ, рентгенологический).

Результаты, полученные в процессе исследования, были систематизированы и подвергались математической обработке адекватными современными методами статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Данные тестирования двигательных возможностей по оценочным шкалам, ЭНМГ-показатели и результаты рентгенографии свидетельствуют о

различиях в клиническом течении фенотипических вариантов СМА. Фенотипический вариант СМА 2 типа характеризуется существенно более выраженными двигательными нарушениями в сравнении с фенотипическим вариантом СМА 3 типа.

2. Применение метода ЭНМГ-исследования позволяет более глубоко оценить характер и интенсивность течения патофизиологических процессов при СМА, диагностировать разновидность вторичных патологических изменений, в первую очередь неврогенного и миогенного характера, что определяет стратегию персонализированной терапии и возможности прогнозирования эффективности лечебных мероприятий.

3. Одним из триггеров развития скелетно-мышечных осложнений является формирующаяся аксональная невропатия, которая сопровождается снижением мышечной силы в дистальных отделах конечностей и возникновением нейрогенных контрактур, что важно учитывать при разработке персонализированной программы нейрореабилитации.

4. Миопатическое повреждение поперечно-полосатой мускулатуры спины и туловища является фактором формирования нейромышечного сколиоза, что определяет стратегию лечения скелетно-мышечных осложнений.

5. Оценка выраженности вовлечения различных мышечных групп в патологический процесс, степени миогенных и неврогенных нарушений на основе динамической оценки ЭНМГ-показателей позволяет осуществлять стратегию персонализированного подхода к разработке лечебных мероприятий и прогнозировать их эффективность.

6. На основе полученных в исследовании данных разработаны рекомендации по лечебной тактике и динамическому наблюдению за больными СМА, в основу которых положена комплексная оценка двигательных возможностей и данных ЭНМГ-исследований, позволяющих оценивать динамику развития и течения патофизиологических процессов у конкретного ребенка.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется репрезентативным объемом выборки основной группы ($n = 65$) и группы сравнения ($n = 30$), применением валидированных оценочных шкал, современными методами исследования (инструментальный (ЭНМГ, рентгенография), молекулярно-генетический), а также обработкой полученных данных методами математической статистики.

За 15 лет сплошного проспективного исследования проведено 3440 клинико-неврологических осмотров, 1257 электронейромиографических обследований, интерпретированы результаты 378 рентгенологических и 127 молекулярно-генетических исследований.

Работа является оригинальным научным трудом (оригинальность – 89,52 %, заимствования – 10,48 %, цитирования – 0 %).

Апробация диссертационного исследования проведена на апробационном семинаре, созданном при защитном совете Д 01.026.06 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава Донецкой Народной Республики от 11.02.2021 года (Протокол № 1).

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные подходы в детской и общей неврологии: научные и практические аспекты» (Донецк, 2016), VII Научно-практической конференции с международным участием «Приоритетные направления реабилитологии и курортологии» (Нур-Султан, 2019), IX Междисциплинарном научно-практическом конгрессе с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» (Москва, 2019), III и IV Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2019, 2020); Международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (Грозный, 2020); II Международной научно-практической online-конференции, посвященной

90-летию ГОО ВПО ДОННМУ ИМ М. ГОРЬКОГО «Инновационные перспективы медицины Донбасса» (Донецк, 2020).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику и используются в лечебно-диагностической работе Республиканской детской клинической больницы (ДНР), Республиканского клинического центра нейрореабилитации (ДНР), ГБУ «Городская детская клиническая больница № 5 г. Донецка», Детском клиническом центре г. Макеевки. Теоретические и практические материалы исследования включены в учебный процесс кафедры детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, кафедры неврологии и медицинской генетики ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 49 печатных работ, из них в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки Донецкой Народной Республики, – 14, ВАК Российской Федерации – 5, ВАК Украины – 3, издано 2 монографии.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором подготовлен дизайн и комплексная программа диссертационного исследования. Самостоятельно выполнен аналитический обзор отечественной и иностранной литературы по тематике проводимого исследования. Автор принимал непосредственное участие в обследовании участников исследования, в

организации и проведении инструментального, молекулярно-генетического исследований. Автором проведена оценка результатов, полученных в процессе работы данных клинических, молекулярно-генетических, инструментальных исследований. Автор самостоятельно провел статистическую обработку полученных данных, выполнил анализ и дал научную интерпретацию полученных результатов с формулировкой выводов и практических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 318 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, 7 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, указатель литературы, приложения.

Библиографический указатель включает 166 отечественных и 499 иностранных источника литературы. Работа проиллюстрирована 27 таблицами и 27 рисунками.

ГЛАВА 1. СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ У ДЕТЕЙ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современное состояние проблемы спинальных мышечных атрофий

Спинальные мышечные атрофии – клинически и генетически гетерогенная группа нейромышечных заболеваний (НМЗ), обусловленных дегенерацией клеток передних рогов спинного мозга и в ряде случаев бульбарных двигательных ядер ствола головного мозга [5, 88, 212].

Заболевание широко распространено во всем мире [19, 34, 205]. В представленных обзорах литературы, затрагивающих эпидемиологию СМА, отражены данные, указывающие на вариацию частоты заболеваемости СМА в общей популяции – от 1 на 6000 до 1 на 10000 новорожденных [140, 259]. Распространенность болезни – 1–2 случая на 100 тыс. человек [63, 141]. Отмечается значительное преобладание пациентов мужского пола [87, 113, 132]. В Соединенных Штатах Америки группа СМА представляет собой второе по распространенности аутосомно-рецессивное расстройство, после кистозного фиброза [204, 341, 374].

В сегменте СМА детского возраста преобладают изолированные проксимальные СМА с аутосомно-рецессивным типом наследования (А-Р), в структуре которых на ведущих позициях представлены СМА 1, 2 и 3 типов [6, 67, 132]. Заболеваемость СМА 1 типа составляет 6 случаев на 100 тыс. [27, 329], при распространенности 0,04–0,28 на 100 тыс. человек [446, 602]. Частота заболеваемости СМА 2 и 3 типов, в среднем, 10,6 на 100 тыс. [383, 478], распространенность – 1,5 на 100 тыс. [118, 427]. Важно отметить, что вследствие высокой летальности данной группы пациентов, данные распространенности в цифровом выражении ниже [316, 553]. Аутосомно-доминантная форма

встречается достаточно редко и составляет примерно 2 % от всех форм СМА у детей [61, 143, 153].

Как свидетельствует анализ литературы [235, 248, 340, 477], посвященной нейроэпидемиологическим исследованиям, частота бессимптомных носителей СМА выше среди европейской и азиатской популяции, в сравнении с африканской популяцией [258, 307].

Частота генной мутации в Великобритании оценивается в 1 случай к 160, гетерозиготное носительство составляет 1 к 40-60 [204]. Имеются данные о высоких показателях частоты заболеваемости у этнической группы караимы в Израиле (1 к 20) [374, 414]. В целом, средняя частота встречаемости гетерозиготного носительства достигает 1 случая на 45 человек [266, 342, 626]. Тем не менее, по мнению многих авторов [86, 411, 444, 445, 462], частота носительства не может быть напрямую обозначена в контексте показателей заболеваемости и распространенности, что объясняется малочисленностью имеющихся данных о показателях внутриутробных форм СМА и «мягких» бессимптомных форм у взрослых.

Согласно фактическим данным, показатели заболеваемости и смертности зависят от возраста дебюта первых симптомов заболевания [526, 628]. Для заболевания в раннем возрасте характерны более высокие показатели смертности [17, 33]. Например, пациенты со СМА 1 типа после манифестации заболевания в среднем живут 7 месяцев [72, 587], причем смертность по достижении 18-месячного возраста составляет 95 % [354, 519]. При внутриутробном заболевании средний возраст смерти составляет 6 месяцев [38, 166, 367]. У младенцев и детей со СМА 1 типа самой распространенной причиной летального исхода являются респираторные инфекции [100, 506, 622].

При СМА 2 типа нет определенного возраста летальности, поскольку причиной смерти обычно являются спорадические события (например, пневмония), даже у пациентов со стабильным протеканием болезни [221, 557].

Таким образом, несмотря на высокую распространенность СМА в структуре нейродегенеративных заболеваний у детей, проблема СМА остается

краеугольным камнем неврологии в связи с высокой частотой развития коморбидных синдромов и их поздней диагностикой. Клиническая семиотика осложнений ассоциирована с тяжелой инвалидизацией и летальностью.

1.2 Клинико-неврологические проявления и фенотипический полиморфизм проксимальных форм спинальных мышечных атрофий

На сегодняшний день актуальна международная классификация СМА, в основе которой лежит генетический дефект, топико-этиологический паттерн и возраст дебюта заболевания (Рисунок 1.1).

Нозологические формы	Тип наследования	Возраст дебюта
Изолированные формы		
Проксимальные СМА Аутосомно-рецессивные СМА 0 — врожденная с артрогрипозом Спинальная мышечная атрофия Вердника — Гоффмана, тип I Спинальная мышечная атрофия, тип II (промежуточная) Спинальная мышечная атрофия, тип IIIa, б Инфантильная нейрональная дегенерация	SMN-5q11-q13 SMN-5q11-q13 SMN-5q11-q13 SMN-5q11-q13 A-P	Врожденная До 6 мес. 6–12 мес. 1–3 года С 1 мес.
Дистальные СМА Аутосомно-доминантные Дистальная наследственная моторная нейронопатия, тип I Дистальная СМА, тип V Дистальная СМА с преимущественным вовлечением верхних конечностей, тип V Дистальная СМА нижних конечностей врожденная непрогрессирующая Дистальная скапулоперонеальная СМА Аутосомно-рецессивные Дистальная СМА, тип III Дистальная СМА, тип IV Дистальная СМА, X-сцепленная	7q34-q36 1q13 7p15, 9q34 12q23-q24; 12q24 1p36 11q13 A-P Xq13-q21	1–20 лет 1–20 лет Младенческий Младенческий Младенческий Младенческий С рождения до 20 лет С рождения
Сочетанные формы		
Аутосомно-рецессивные Проксимальная СМА с врожденными переломами Проксимальная СМА с пороком сердца Проксимальная СМА с олигофренией и микроцефалией Летальная СМА с контрактурами Инфантильная СМА с артрогрипозом Булбоспинальная амиотрофия с глухотой Дистальная инфантильная СМА с диафрагмальным парезом SMARD, тип VI СМА с понтоцеребеллярной гипоплазией, синдром Нормана Аутосомно-доминантные Скапулоперонеальная СМА с врожденной гипоплазией мышц и параличом голосовых связок, тип VII (болезнь Харпера — Янга) Доброкачественная врожденная СМА с контрактурами	Спорадическая A-P A-P 9q34, 12q13, 19q13 8q24.3 11q13.2-13.4 14q32 12q23-q24 2q13-14 Xp11.3-q11.2	С рождения С рождения С рождения С рождения С рождения С рождения 1–2 мес. С рождения С рождения С рождения

Рисунок 1.1 – Международная классификация СМА
(Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019)

[150, 238, 390]

Но все же фенотипическая спецификация СМА базируется на характерных клинических признаках, возрасте начала заболевания и достигнутом максимальном уровне двигательной функции в дебюте заболевания [19, 224, 269]. Клиническая классификация СМА включает четыре варианта [10, 18, 207], фенотипическая изменчивость которых отражена на рисунке (Рисунок 1.2).

Тип СМА	Возраст начала болезни	Максимальная функция	Естественный возраст наступления смерти	Типичные проявления
СМА 0 с артрогрипозом связана с SMN-5q	Врожденная	Отсутствие движений	< 30 дней	Выраженная гипотония, дыхательные нарушения с рождения, диплегия лицевой мускулатуры, наружный офтальмопарез, контрактуры в коленных суставах
Тип I (болезнь Верднига — Гоффмана, тяжелая форма) связан с SMN-5q	0–6 месяцев	Не сидит	32 % < 2 лет	Глубокая слабость и диффузная гипотония, нарушение бульбарной функции, слабый крик и кашель, трудность с глотанием и выделением слюны, осложненное течение заболеваний из-за дыхательной недостаточности и аспирационной пневмонии
Тип II (синдром Дубовица, промежуточная форма) связан с SMN-5q	7–12 месяцев	Не стоит	70 % > 2 лет	Возникновение и прогрессирование слабости в проксимальных отделах конечностей в младенчестве, тремор рук, слабый кашель, дыхательная недостаточность, контрактуры суставов и сколиоз. Задержка моторного развития и набора веса
Тип IIIa Тип IIIб (болезнь Кугельберга — Веландера, легкая форма) связан с SMN-5q	> 1 года > 3 лет	Стоит и ходит	Зрелый возраст	Мышечная слабость различной степени выраженности, крампи, контрактуры и гипермобильность суставов, повышенный риск переломов, потеря способности ходить с 12 лет в 50 % случаев или с некоторого момента жизни

Рисунок 1.2 – Фенотипический спектр проксимальных спинальных мышечных атрофий [390, 394]

В ряде публикаций [486, 489] указывается, что у некоторых пациентов признаки проявляются на стыке классифицированных типов. Кроме этих определяющих критериев, уникальные клинические признаки различных вариантов СМА включают следующие:

1) СМА 1 типа (А-Р) – острое заболевание у младенцев, тяжелая форма (болезнь Верднига-Гоффмана), описана G. Werdnig в 1891 году [22]. К этому типу

относятся до 30 % всех случаев СМА [75, 356, 412]. Данный тип заболевания проявляется в возрасте от 0 до 6 месяцев [9, 90, 146]. В 95 % случаев его проявления происходят в возрасте до 3 месяцев [23, 178]. Характерными признаками СМА 1 типа являются: стремительное прогрессирование симптомов [110, 260], стойкий цианоз при рождении [91, 589], глубокая слабость и выраженная диффузная мышечная гипотония [94, 139], бульбарные нарушения [178, 213], атрофия и фасцикуляции языка [241, 493], нарастание мышечной слабости в конечностях, приводящей к резко выраженному ограничению активных движений [287, 642]. Средняя продолжительность жизни ребенка со СМА 1 типа составляет в среднем 5,9 месяцев [72, 316, 628]; 95 % пациентов не доживают до возраста 2 лет [288, 308, 395, 437]. За редким исключением, у преобладающего процента пациентов отсутствуют навыки сидения без поддержки [317, 459, 629]. Витальный прогноз связан с дыхательными нарушениями, преимущественно в виде аспирационной пневмонии [351, 451, 568].

Ряд авторов [38, 151, 367] выделяет среди СМА 1 типа наиболее тяжелый вариант течения – врожденную форму с послеродовой асфиксией. Такой вариант СМА классифицируют как СМА 0 типа [340, 348, 624]. На 30–34 неделе беременности отмечают малоподвижность плода [625]. Ведущими клиническими признаками являются вялая тетраплегия с контрактурами, нарушение глотания и дыхательные расстройства, без технического обеспечения дыхательной поддержки велика вероятность гибели ребенка [151, 340, 367, 524].

2) СМА 2 типа (А-Р), промежуточный вариант, предложенный и описанный V. Dubowitz [30, 147, 428]. Наиболее распространенный вариант проксимальной СМА (45 % случаев), нередко пересекающийся с другими изолированными проксимальными формами СМА [114, 409, 452, 590]. Как правило, статомоторное развитие детей в первые 6 месяцев жизни проходит без отклонений [285, 396, 490, 612]. В ряде случаев регресс двигательных навыков проявляется до достижения ими 18-месячного возраста [148, 360, 566]. Клиническая симптоматика представлена слабостью мышц грудного пояса и проксимальных групп мышц конечностей [158, 354, 584], гипорефлексией / арефлексией [24, 363],

фасцикуляторным эмоционально индуцируемым тремором верхних конечностей [373, 384, 640], нейрогенными контрактурами суставов нижних и верхних конечностей [115, 119, 290, 494], часто в сочетании с подвывихами в тазобедренных суставах [290, 355, 494], кифосколиозом [7, 322, 388], гиперлордозом [179, 234, 565], контрактурой височно-нижнечелюстного сочленения [635], слабостью межреберных мышц [245, 636], поверхностным дыханием, снижением пассажа секрета из бронхиол [315, 564, 641]. За редким исключением, у детей со СМА отсутствуют навыки самостоятельной ходьбы [279, 296, 303]. Уровень креатинкиназы может превышать норму не более чем в пять раз [315, 484, 565]. Продолжительность жизни варьирует от 2 до 20–30 лет [323, 349, 556, 567]. В большинстве случаев причиной ранней смертности являются респираторные инфекции с развитием пневмонии [395, 460, 478]. Благоприятный прогноз у детей, способных стоять у опоры или с помощью ортопедических приспособлений [491, 541, 566].

3) СМА 3 типа (А-Р) – ювенильная форма (болезнь Кугельберга-Веландера), описанная Е. Kugelberg и L. Welander в 1956 году [117, 491, 569]. К данному типу относится около 18 % всех случаев проксимальных СМА детского возраста [259, 374]. Данная доброкачественная форма заболевания проявляется у пациентов в возрасте старше 18 месяцев [29, 32, 616], в большинстве случаев с нормальной продолжительностью жизни [316, 490, 526, 537]. В литературных источниках также описаны аутосомно-доминантные и связанные с X-хромосомой формы СМА 3 типа [583, 610, 611], по клиническому течению представленные формы СМА аналогичны фенотипу СМА 3 типа (А-Р) [309, 664]. Наиболее часто инициальные признаки СМА 3 типа появляются в возрастном диапазоне от 2 до 7 лет в проксимальных группах мышц нижних конечностей и тазового пояса [104, 406, 547]. Больные предъявляют жалобы на затруднения при ходьбе, беге, приседании, подъеме или спуске по лестнице [157, 189 554]. Нередко отмечаются псевдогипертрофии мышц нижних конечностей [106, 355], миалгии по типу «крампи» [269, 536]. В этот период клиничко-неврологические проявления имеют определенную идентичность с клинической симптоматикой болезни

Дюшенна / Беккера [297, 327]. Слабость мышц симметричная, более выраженная в проксимальных отделах нижних конечностей [327, 537, 616]. Патогномоничным является гипермобильность суставов с ранним формированием артрозно-дистрофических изменений в них [548, 608]. По мере прогрессирования заболевания формируется поясничный гиперлордоз [342, 547]. Деформации грудной клетки не характерны [375, 486, 536]. Позже могут присоединяться дисфагия и дизартрия [620, 636, 646]. Болезнь прогрессирует медленно, и в большинстве случаев можно ожидать нормальную продолжительность жизни [375, 447, 491]. Уровень креатинкиназы чаще в норме, повышение описывают при наличии вторичных миопатических изменений [491, 664]. Пациенты длительно сохраняют способность к самостоятельному передвижению, которое нередко осложняется «немыми» переломами, локализованными в местах соединения сухожилия с костными отростками [119, 262, 615, 639]. В литературе встречается разделение СМА 3 типа на два подтипа – 3а и 3b – в зависимости от времени начала заболевания: до трех лет и после трех лет соответственно [486].

4) В литературных источниках [105, 354, 532] представлена характеристика наиболее редко встречающейся поздней формы СМА 4 типа (А-Р). Дебют заболевания в возрастном диапазоне составляет от 10 до 30 лет [73, 558]. Клиническая симптоматика представлена в виде незначительного ограничения функции передвижения, затруднений при беге, приседаниях, прыжках, умеренной гипотрофии мышц бедер и тазового пояса [105, 115, 354, 492, 584]. Для СМА 4 типа респираторные и желудочно-кишечные осложнения не характерны [142, 154]. Течение заболевания мягкое [316, 532].

Таким образом, согласно данным литературы и международных рекомендаций, адекватная формулировка фенотипического диагноза базируется на совокупности клинических критериев и симптомов, характеризующих определенный фенотип заболевания в пределах одной нозологической категории. В то же время ограничены сведения об особенностях двигательных нарушений и факторов, оказывающих влияние на их прогрессирование. Изучению преморбидных особенностей посвящены единичные сообщения без

систематизации выявленных критериев подобной проблематики. Фрагментарно освещены вопросы топики-этиологического паттерна миогенного поражения различных вариантов СМА.

Анализируя сложившуюся ситуацию по данной проблеме, выявлено, что приоритетным направлением ранней диагностики клинических признаков СМА является внимательная оценка семейного анамнеза, уточнение проявлений, темпа прогрессирования и интерпретация двигательных расстройств в дебюте заболевания, что помогает разработать паттерн ранней клинической диагностики СМА. Это позволит прогнозировать дальнейшее развитие моторных симптомов и осложнений, утяжеляющих состояние больного ребенка и влияющих на качество жизни.

1.3 Молекулярно-генетические аспекты проксимальных форм спинальных мышечных атрофий

Ген проксимальных СМА идентифицирован в 1995 году, его обозначили как SMN (Survival Motor Neuron) [109, 310]. За прошедшие 25 лет с момента первого исследования достигнуты значительные успехи в изучении молекулярно-генетических механизмов СМА. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что более 90 % больных СМА имеют делецию экзонов 7 и / или 8 гена SMNt (теломерная копия) в гомозиготном состоянии [93, 268, 423, 655]. Значительно реже (менее 10 %) отмечается компаунд-гетерозиготное состояние, при котором идентифицируются внутригенные точковые мутации в одной из аллелей гена [220, 461, 508].

Другие авторы [134, 219, 346, 433] описывают формирование химерного гена между SMNt и SMNc в случаях делеции исключительно одного экзона (7-го или 8-го) гена SMNt. Частота встречаемости данного феномена варьирует в диапазоне от 3 до 12 % [339, 497]. Существенную роль играют три ведущих механизма, приводящих к образованию химерного гена: неравный кроссинговер,

интрахромосомная делеция и генная конверсия [182, 187, 230, 499]. Мутации *de novo* в гене SMN имеют аналогичную выше описанным механизмам подоснову патогенеза [422].

Ряд клинических исследований [135, 301, 328, 435] довольно убедительно свидетельствует, что только 98 % родителей детей, страдающих СМА, являются носителями данной патологии (т.е. на одной части 5-й хромосомы находится поврежденная копия гена SMNt, а на другой расположена его интактная копия). В то же время у 2 % носителей заболевания генотип представлен делецией SMNt на одной части 5-й хромосомы при двух копиях SMNt на другой. Это представляет значительную проблему в верификации носительства СМА [184, 186, 358, 362].

Анализ широкомасштабных мультицентровых исследований с участием большого количества пациентов выявил детерминирующий развитие СМА локус, картированный на коротком плече 5-й хромосомы в так называемой «напряженной» области 5q12.2–13.3, содержащей 4 гена SMN, NAIP (NLR family, apoptosis inhibitory protein), SERF1A (Small EDRK-rich factor 1A), GTF2H2 (General transcription factor IIH subunit 2) [49, 183, 239, 242]. При этом каждый из этих генов представлен теломерной (SMNt) и центромерной копиями (SMNc) [43, 49, 240]. Заслуживают внимания многочисленные экспериментальные и клинические исследования, внесшие существенный вклад в сегодняшнее представление о наличии модифицирующих факторов, оказывающих влияние на тяжесть течения и диверсификацию заболевания [240, 525, 551, 603, 663]. В последнее время в этом сегменте исследований активно обсуждается роль продукта гена SMN – белка, состоящего из 294 аминокислот [358, 508]. Данный белок участвует в генной экспрессии на уровне транскрипции [207, 234]. Вместе с тем до настоящего времени остается ряд нерешенных вопросов, касающихся степени участия генетических факторов в патогенезе СМА [247, 278, 357]. Ряд клинических исследований в этом направлении довольно убедительно свидетельствует о роли нарушения регуляторного влияния белка на биогенез сплайсомальных малых ядерных рибонуклеопротеинов и пре-матричных РНК в патогенезе развития СМА [208, 301, 343, 426].

В ряде работ S. Ogino с соавторами [461, 462] обсуждается фактор дисфункции SMN-белка, специфичного для клеток передних рогов спинного мозга.

В исследовательских работах S. Rudnik-Schoneborn с соавторами [308, 541] отмечено, что у пациентов с делецией экзонов 7–8 гена SMNt в гомозиготном состоянии экспрессируется незначительный сегмент полноценного белка с гена SMNc, что неполноценно для нейропластичности, но отражается на фенотипе и тяжести клинического течения.

Y. Harada с соавторами [247], W. J. Chen с соавторами [415] предложили новые критерии-модификаторы фенотипа СМА, которые включают различие числа копий гена SMNc в диапазоне от 1 до 6 копий. Авторами подтверждено: чем выше число копий гена SMNc, тем значительнее представлена экспрессия полноценного белка SMN и, соответственно, мягче фенотип заболевания.

Данные по ассоциации числа копий SMNc с фенотипом заболевания приведены в таблице (Таблица 1.1).

Анализ мультицентровых исследований [214, 247, 415–418] показал, что у пациентов со СМА 1 типа диапазон копий гена SMNc варьирует от 1 до 2, у пациентов СМА 2 типа количество копий гена SMNc варьирует от 2 до 3. Наибольший показатель отмечен у больных со СМА 3 типа, имеющих от 3 до 5 копий гена SMNc.

В 2013 году, были опубликованы результаты исследовательских работ B. Wirth с соавторами [656], посвященных изучению гено-фенотипической корреляции у 115 пациентов с доброкачественными типами СМА (3 и 4 типы). Результаты представлены в таблице (Таблица 1.2).

Таблица 1.1 – Данные по ассоциации числа копий SMNc с фенотипом заболевания [13–15, 43]

Тип СМА, количество пациентов	Число копий SMNc				
	1	2	3	4	5
1	2	3	4	5	6
M. Feldkotter с соавторами (2002) (n = 375)					
СМА 1 (n = 188)	13 (6,9 %)	138 (73,4 %)	37 (19,7 %)	0	0
СМА 2 (n = 110)	0	12 (10,9 %)	90 (81,8 %)	8 (7,3 %)	0
СМА 3 (n = 77)	0	3 (3,9 %)	39 (50,6 %)	35 (45,5 %)	0
O. Scarciolla с соавторами (2006) (n = 19)					
СМА 1 (n = 4)	0	3 (75 %)	1 (25 %)	0	0
СМА 2 (n = 2)	0	1 (50 %)	1 (50 %)	0	0
СМА 3 (n = 13)	0	1 (7,7 %)	4 (30,8 %)	8 (61,5 %)	0
E. Zapletalova с соавторами (2007) (n = 70)					
СМА 1 (n = 10)	0	7 (70 %)	3 (30 %)	0	0
СМА 2 (n = 40)	0	1 (2,5 %)	36 (90 %)	3 (7,7 %)	0
СМА 3 (n = 20)	0	1 (5 %)	10 (50 %)	8 (40 %)	1 (5 %)

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
М. Jedrzejowska с соавторами (2009) (n = 241)					
СМА 1 (n = 87)	3 (3,4 %)	48 (55,2 %)	36 (41,4 %)	0	0
СМА 2 (n = 68)	1 (1,5 %)	3 (4,4 %)	57 (83,8 %)	7 (10,3 %)	0
СМА 3 (n = 85)	0	0	38 (44,7 %)	45 (52,9 %)	2 (2,4 %)
СМА 4 (n = 1)	0	0	0	1 (100 %)	0

Таблица 1.2 – Гено-фенотипическая корреляция пациентов со СМА 3 и 4 типа [239, 397]

Тип СМА, количество пациентов	Число копий SMNc				
	2	3	4	5	6
СМА 3 (n = 111)	9 (8,1 %)	46 (41,4 %)	54 (48,7 %)	2 (1,8 %)	0
СМА 4 (n = 4)	0	0	3 (75 %)	0	1 (25 %)

Результаты исследовательских работ В. Wirth с соавторами [656], М. Jedrzejowska с соавторами [362], G. Y. Zheleznyakova с соавторами [301] позволили предположить наличие протективного эффекта четырех и более копий гена SMNc. В ряде работ Т. W. Prior с соавторами [491–493] описаны редкие случаи бессимптомного течения СМА при наличии 5–6 копий генов SMNc, что

обеспечивает компенсацию при потере обеих копий гена SMNt. Таким образом, сегодня достаточно убедительно доказано, что число копий гена SMNc является основным модификатором фенотипа СМА, а критический параметр – количество белка SMN, которое он может синтезировать.

Особого внимания заслуживают сообщения [95, 246, 501, 600, 662], посвященные изучению связи числа копий других генов, включая NAIP, SERF1A, GTF2H2, в частности, доказанным считается факт отсутствия гено-фенотипической корреляции данного сегмента копий генов. Но существуют и другие мнения [419, 425, 599], что большие делеции в NAIP-гене могут вызывать злокачественные варианты течения СМА. Приоритетное значение при этом приобрели исследовательские работы [420, 436, 482], посвященные углубленным изучением отличительных особенностей гена NAIP в патогенезе СМА. Среди наиболее убедительных свидетельств этого можно выделить следующее: ген NAIP состоит из 17 экзонов, включает теломерную и центромерную копию и единичные «дефектные» копии в локусе SMN; ген NAIP относится к семейству белков-ингибиторов апоптоза; мутации в гене NAIP сопряжены с нарушением клеточной дифференцировки и угнетением ферментов каспазы, в конечном итоге приводящие к гибели клеток передних рогов спинного мозга; при СМА 1 типа у 45 % пациентов отмечается частичная или полная делеция гена NAIP, при СМА 2 и 3 типа – у 18 %; ген NAIP является необходимым фактором для активации протективного фактора, имеющего гендерные различия, с преобладанием лиц женского пола.

Анализ гена SERF1A показал его модифицирующее влияние на тяжесть заболевания [44, 176, 304]. Продукт SERF1A (H4F5) имеет две изоформы, экспрессируется в сердце, мозге, скелетной мускулатуре и спинном мозге [242, 483, 487]. У 90 % больных выявляется делеция этого гена [482, 643, 645].

Ген GTF2H2 представляет собой субъединицу комплекса РНК-полимеразы [254, 303]. Кодированный геном белок относится к группе фосфопротеинов [50, 62, 503], расположен в ядре [357, 552, 561], участвует в регуляции транскрипции и репарации ДНК [421, 543, 621]. По данным современных исследователей [424,

562, 621], делеция гена GTF2H2 выявляется у 15 % больных со СМА (из них до 70 % составляют пациенты со СМА 1 типа).

Чрезвычайно примечателен тот факт, что повреждения только в каком-либо из генов NAIP, SERF1A, GTF2H2 не приводят к фенотипическому полиморфизму СМА [562, 582, 599] и зачастую доминирующего значения в патогенезе заболевания не имеют [184, 193, 563].

Заслуживают внимания сообщения G. E. Ogino с соавторами [461, 462], предложившего гипотезу о протективных свойствах продуктов генов, локализованных на X-хромосоме, формированию которой в определенной мере способствуют следующие предположения: описаны случаи бессимптомного носительства у лиц женского пола с делецией гена SMNt в гомозиготном состоянии, у которых была диагностирована повышенная экспрессия продукта гена PLS3 (Plastin 3), играющего ключевую роль в стабилизации растущих нервных волокон за счет увеличения уровня F-актина, необходимого для аксоногенеза. По мнению ряда исследователей [418, 534, 581, 656, 663], недостаток белка SMN оказывает супрессирующее влияние на рост и длину аксонов, в противоположность этому гиперэкспрессия белка PLS3 может компенсировать данное явление.

Таким образом, обзор по изучению молекулярно-генетических механизмов СМА и модифицирующих генетических факторов показал, что за последние годы происходит прогресс в данном направлении исследований. Установлены основные возможности разной степени участия генетических факторов в патогенезе этих форм, среди наиболее убедительных свидетельств этого можно выделить:

- число копий гена SMNc является основным модификатором фенотипа СМА, а критический параметр – количество белка SMN, которое он может синтезировать;

- повреждения только в каком-либо из генов NAIP, SERF1A, GTF2H2 не приводят к фенотипическому полиморфизму СМА и доминирующего значения в патогенезе заболевания не имеют.

Вышеизложенное является основой таргетной терапии с учетом данных по фенотипированию больных СМА.

1.4 Методы оценки физических возможностей и двигательной функции у детей со спинальными мышечными атрофиями

Более глубокое понимание молекулярной генетики СМА в течение последних двух десятилетий приводит к тому, что терапевтические вмешательства для этого состояния быстро вступают в фазу 2 и 3 клинических испытаний [108, 403, 461]. Свидетельство эффективности такой терапии включает в себя тщательную оценку физических возможностей пациента с помощью применения функциональных шкал [40, 107]. Функциональные шкалы являются крайне важной составляющей проводимых мультицентровых клинических исследований в терапевтическом сегменте патогенетического воздействия при СМА и рекомендованы в качестве основных параметров оценки результатов клинических испытаний для выявления значимых изменений и критериев включения / исключения [113, 475, 495]. Согласно достигнутому консенсусному решению в ходе Международной конференции, посвященной СМА (Голландия, 2017), дети с проксимальными формами СМА по уровню функциональных возможностей распределяются на «лежачие пациенты», «сидячие пациенты» и «ходячие пациенты» [505]. В то же время ограничение активности, возникающее в результате прогрессирования клинической симптоматики СМА, должно быть объективизировано и выражаться в цифровом эквиваленте [269].

Одной из рекомендованных шкал для оценки степени ограничения активности у больных СМА является шкала оценки двигательной функции Хаммерсмит (HFMS), предложенная в 2003 году [232, 249, 325]. HFMS – это оценка физических возможностей пациентов со СМА 2 и 3 типов с ограниченными функциями передвижения [463, 516, 594], применяется для детей 3 лет и старше. HFMS является порядковой шкалой, состоящей из двадцати тестов

с индивидуальным подсчетом баллов для каждого пункта, где 2 баллами оценивается двигательная активность без посторонней помощи, 1 баллом – задание, выполненное с модификацией или адаптацией, и 0 – неспособность пациента выполнить задание. HFMS включает следующие двигательные тесты:

- 1) возможность сидеть на краю кушетки;
- 2) продолжительность сидения с выпрямленными ногами;
- 3) дотрагивание одной рукой до уровня выше уха в положении сидя;
- 4) дотрагивание обеими руками до уровня выше ушей в положении сидя;
- 5) поворот со спины на бок;
- 6) переворот с живота на спину через правый бок;
- 7) переворот с живота на спину через левый бок;
- 8) переворот со спины на живот через правый бок;
- 9) переворот со спины на живот через левый бок;
- 10) лечь из положения сидя;
- 11) стойка на предплечьях;
- 12) подъем головы, лежа на животе;
- 13) стойка на выпрямленных руках;
- 14) сесть из положения лежа;
- 15) стойка с упором на ладони и колени;
- 16) ползание по-пластунски;
- 17) подъем головы, лежа на спине;
- 18) стояние с поддержкой;
- 19) стояние без поддержки;
- 20) возможность делать шаги без поддержки.

Поскольку неуклонное прогрессирование мышечной слабости – один из ведущих симптомов заболевания, в этой связи пациентов со СМА в возрастном сегменте 1–3 года недостаточно оценить по общепринятой классической 6-балльной системе [78, 255, 429, 651]. Для этого рекомендуется применение шкалы мануального тестирования мышц Хаммерсмит (антигравитационные движения), включающей 15 пунктов [430, 521, 604, 652].

HFMS рекомендована ведущими экспертами международного уровня к применению в практическом здравоохранении для оценки характера развития и течения патологического процесса и в программах клинических испытаний [232, 594]. Надежность, обоснованность и чувствительность к изменениям HFMS обсуждались на недавнем международном семинаре по оценке исходов СМА [324]. Анализ Раш (Rasch) позволил выявить ряд проблем, связанных с достоверностью измерений двигательной активности у различных фенотипов СМА [325, 632]. Экспертами был выявлен ряд ограничений касательно психометрических свойств [505, 509, 522, 546, 604]. В последующем международная междисциплинарная группа экспертов-физиотерапевтов и клиницистов, представляющая три общенациональных сообщества – SMA REACH UK (Великобритания), Итальянскую группу СМА и Департамент министерства здравоохранения Соединенных Штатов Америки по педиатрическим нейромышечным исследованиям, приняла участие в нескольких масштабных семинарах и телеконференциях для пересмотра шкалы HFMS [324]. При модификации шкалы в приоритете было сохранение оригинальной конструкции шкалы и уточнение проведения тестирования, учитывалась шкала CHOP INTEND [223, 472], разработанная для оценки детей со СМА 1 типа (Приложение А) и шкала оценки степени двигательных нарушений, предложенная ВОЗ [78, 221, 237] (Приложение Б). Теоретическая концепция, лежащая в основе модифицированной шкалы, ориентировалась на естественную динамику заболевания и характерный тип слабости, а именно её наличие при активных движениях и выполнении функциональных проб с учетом Международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья [595, 631]. Окончательный вариант пересмотренной шкалы Хаммерсмит (RHS) [324, 505, 509, 522, 632] состоит из 36 пунктов:

- 1) сидение у опоры (без посторонней помощи в виде поддержки спины и нижних конечностей);
- 2) поднесение руки к голове в положении сидя;
- 3) изменение позы из положения сидя в положение лежа;

4) аддукция ног в положении лежа на спине с согнутыми в коленях под 90° ногами;

5) сгибание правого бедра в положении лежа на спине;

6) сгибание левого бедра в положении лежа на спине;

7) поднятие головы в положении лежа на спине;

8) переворот со спины на бок;

9) переворот со спины на живот;

10) поднятие головы в положении лежа на животе;

11) опора на предплечья, лежа на животе;

12) положение стоя на коленях с опорой на 4 точки / ползание;

13) переворот с живота на спину;

14) смена положения тела из положения лежа в положение сидя;

15) смена положения тела из положения сидя с опущенными вниз ногами в положение стоя с помощью опоры / стула / кровати;

16) ходьба с опорой на окружающие предметы / стояние с поддержкой;

17) стояние;

18) ходьба;

19) бег на 10 м;

20) приседание вниз и подъем вверх;

21) смена положения тела: из положения стоя сесть на пол;

22) стояние на коленях;

23) смена положения тела: из положения стоя на коленях к стойке на одном колене – правое колено;

24) смена положения тела: из положения стоя на коленях к стойке на одном колене – левое колено;

25) подъем с пола;

26) стояние на одной ноге – на правой;

27) стояние на одной ноге – на левой;

28) подпрыгивание на правой ноге;

29) подпрыгивание на левой ноге;

- 30) подъем по лестнице / ступенькам;
- 31) спуск по лестнице / ступенькам;
- 32) подъем на коробку – правая нога;
- 33) спуск с коробки – правая нога;
- 34) подъем на коробку – левая нога;
- 35) спуск с коробки – левая нога;
- 36) прыжки вперед – 30 см.

Объективизация ограничения двигательной активности и степени мышечной слабости у пациентов со СМА с учетом балльной системы шкалы RHS является, в первую очередь, надежным оценочным инструментом анализа степени выраженности клинической симптоматики [78, 89, 218]. Вместе с тем шкала RHS имеет также дополнительный потенциал как дифференцирующий, так и прогностический инструмент, позволяющий оценить степень прогрессирования заболевания и выявить даже незначительную положительную динамику на фоне проводимого лечения [522, 617, 632]. Тем не менее, шкала RHS недостаточно эффективно отражает степень выраженности мышечной слабости и двигательной функции у детей на поздних стадиях заболевания [254, 313]. Для данной категории детей со СМА команда международных исследователей разработала шкалу RULM (Revised Upper Limb Module for spinal muscular atrophy) [397, 398, 604, 653]. В состав шкалы RULM (Приложение В) входят 20 тестов, таких как перенос рук с коленей на стол, сбор мелких предметов, нажатие кнопок, разрыв бумаги, открытие контейнера, перенос рук выше плечей и поднятие предметов разного веса на разную высоту. Авторы пришли к выводу, что RULM позволяет выявить изменения в двигательном статусе даже после того, как пациент теряет способность ходить [254, 313, 397, 604, 653]. Показатели результата – это тесты, используемые врачами для оценки эффективности проводимого лечения.

Подводя итог раздела, посвященного оценочным шкалам СМА, следует подчеркнуть их ведущее значение не только с позиции оценки двигательных нарушений, фенотипической дифференциации, но и в контексте надежного определения эффективности лечения и траектории прогрессирования

заболевания, что позволяет делать более точное ближайшее и пролонгированное прогнозирование.

Предложенные международные шкалы валидизированы в ведущих медицинских центрах России и Украины и предназначены для оценки функциональных возможностей. Доступность их применения в практической деятельности врача на различных уровнях оказания медицинской помощи определяет их весомую роль в контролировании заболевания на различных этапах.

В то же время авторам представленных шкал не удалось в достаточной степени адаптировать элементы тестов для комплексной оценки функциональных возможностей и характерных двигательных нарушений с выполнением функциональных проб, учитывая клинический фенотип СМА, отмечаемый у детей младше 3 лет, что сформировало необходимость усовершенствования способа оценки уровня функциональных возможностей у детей со СМА в возрастном диапазоне от 1 года до 3 лет с помощью разработки дополнительных тестов измерений двигательной активности.

1.5 Электрофизиологические характеристики периферического нейромоторного аппарата

1.5.1 Общие положения электронейромиографии

Электронейромиография (ЭНМГ) – современный и высокоинформативный метод исследования биоэлектрической активности нейромышечного аппарата в состоянии покоя и при его активации [81–83].

Основными задачами ЭНМГ-обследования являются [20, 31, 39, 42]:

1) определение уровня поражения двигательной единицы. Двигательная единица (ДЕ) – это комплекс, состоящий из мотонейрона переднего рога спинного

мозга, его аксона, синапса и группы иннервируемых этим аксоном мышечных волокон;

2) диагностика и уточнение топики поражения моторной интеграции с указанием распространенности (локальные, генерализованные) и степени интенсификации патофизиологических нарушений;

3) анализ характера повреждения нейроанатомической структуры нерва (миелиновая оболочка или аксон), позволяющий верифицировать нозологическую форму заболевания;

4) мониторинг патофизиологических нарушений нейромышечного аппарата, позволяющий осуществлять контроль и динамику патологических состояний на различных этапах течения заболевания, включая динамическое оценивание задействованных уровней поражения моторной интеграции на ранних / субклинических стадиях болезни [29, 30].

1.5.2 Роль стимуляционной электронеуромиографии в диагностике неврогенных нарушений

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования, проводимые в последние десятилетия, внесли существенный вклад в сегодняшнее представление о понимании нейрофизиологических аспектов при неврогенных нарушениях.

Несмотря на многочисленность методик стимуляционной электронеуромиографии [81, 203, 278, 279, 500], включая соматосенсорные вызванные потенциалы, F-волну, аксон-рефлекс, H-рефлекс, сакральный рефлекс, согласно данным ведущих экспертов [35, 103, 352, 623], надежным и высокоинформативным способом диагностики неврогенного поражения являются методика определения скорости проведения импульса (СПИ) по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов, анализ блоков проведения

импульса по мотосенсорным волокнам, изучение моторного ответа (М-ответа), потенциала сенсорного ответа [81–83, 278, 577, 623].

Согласно определению, М-ответ представляет суммарный электрический потенциал мышцы, возникающий в результате одиночного электрического раздражения двигательного или смешанного нерва [82, 83, 577]. Анализируемыми параметрами М-ответа являются [192, 376, 542]: латентность, амплитуда, длительность, площадь и форма.

Амплитуда М-ответа (мВ) отражает количество и синхронность активации структурных образований ДЕ нейромышечного аппарата [83]. Установлено, что негативная фаза М-ответа возникает в процессе деполяризации мембраны клеток в момент сокращения мышечного волокна; позитивная фаза М-ответа связана с процессами реполяризации в период наименьшей синхронизации мышечных волокон [31, 81, 82].

Латентность М-ответа (мс) – временной интервал между началом стимула и возникновением негативной фазы М-ответа. Латентность М-ответа характеризует проводниковую функцию по нервным волокнам [275, 405].

Форма М-ответа является результатом алгебраической суммации всех ДЕ мышечных волокон в структуре изучаемой мышцы [376, 476].

СПИ (м/с) – является расчетным показателем на основании значений латентностей двух М-ответов или латентностей 2-х потенциалов, полученных при исследовании дистального и проксимального участков периферического нерва [284, 352].

Как известно, при повреждении миелиновой оболочки нерва нарушается saltatorное проведение импульса по волокнам нерва, что сопровождается снижением показателей СПИ [35, 542]. Повышенная асинхронность прохождения импульсов по периферическому нерву приводит к изменению формы М-ответа, он становится растянутым, с наличием дополнительных фаз негативного и положительного пиков, при стабильности показателей амплитуды М-ответа (она существенно не изменяется) [284, 405, 476]. Показатели F-волн характеризуются

повышением латентностей, на гистограмме значений F-волн отмечается их разрозненность [20, 275, 542].

При аксональной невропатии рост асинхронности не отмечается, в то же время увеличивается амплитудная дисперсия сохранных ДЕ, что сопровождается значительным понижением значений амплитуды М-ответа с изменением его формы и уменьшением длительности [82, 352]. В ряде работ, посвященных изучению патофизиологических аспектов аксональной дегенерации, описывается снижение показателей СПИ по мотосенсорным волокнам периферических нервов [103, 284, 500, 577].

Согласно ЭНМГ-паттерну аксонального поражения, резидуальные латентности F-волны существенно не изменяются [20, 35, 83]. В литературных источниках представлена информация о возможном увеличении резидуальных латентностей, латентностей F-волн, особенно в тех нервах, в которых обнаружены блоки проведения импульса [39, 275, 476].

1.5.3 Роль игольчатой электронейромиографии в верификации уровня поражения моторной интеграции

Одним из надежных методов ЭНМГ-диагностики уровня поражения ДЕ является игольчатая ЭНМГ [376].

Данный вид ЭНМГ характеризует электрическую активность мышечных волокон, организацию и взаимодействие работы ДЕ [81–83].

Запись и анализ активности ДЕ включают следующие этапы [42, 59, 226]: изучение спонтанной активности в режиме регистрации игольчатой ЭНМГ в состоянии покоя (до и после проведения нагрузочных проб) и регистрация потенциалов двигательной единицы (ПДЕ) в режиме слабого дозированного произвольного напряжения исследуемой мышцы.

Основными параметрами ПДЕ являются их длительность и амплитуда [528].

Длительность ПДЕ (мс) – время развития потенциала от начала отклонения до полного восстановления нулевой линии (т. е. от начала предспайковой части до окончания постспайковой части) [82, 83]. Длительность ПДЕ определяет уровень поражения периферического нейромоторного аппарата [623]. При этом основное внимание уделяется средней величине длительности 18–25 зарегистрированных ПДЕ, измеряемых в миллисекундах (для каждой мышцы имеются свои величины нормы, которые зависят от возраста человека) [40, 286]. Допускаются отклонения величины средней длительности от нормы не более $\pm 12\%$ [59, 85]. Как правило, при неврогенных заболеваниях длительность ПДЕ увеличивается, при первично-мышечных заболеваниях – уменьшается [209]. Однако имеются и исключения из этого правила [226, 528, 542].

Амплитуда ПДЕ (мкВ) характеризует плотность мышечных волокон, лоцируемых непосредственно возле вводимого концентрического игольчатого электрода [528, 533]. Амплитуда ПДЕ при неврогенных заболеваниях, как правило, повышена и нарастает параллельно увеличению их длительности [209, 500]. При первично-мышечных заболеваниях амплитуда ПДЕ может быть как сниженной, так и нормальной, а иногда и повышенной [209]. Принято определять среднюю величину амплитуды 18–25 зарегистрированных ПДЕ в микровольтах [81–83]. В норме в скелетных мышцах средняя амплитуда у взрослых составляет 500–700 мкВ, в мышцах лица – 200–400 мкВ [226, 533]. У детей амплитуда ПДЕ несколько ниже (300–500 мкВ) [42, 59]. Оценивается также максимальная величина амплитуды ПДЕ, выявленная в обследуемой мышце [59, 243]. В норме в большинстве мышц она не превышает 1500 мкВ, однако в самых дистальных мышцах она может быть выше (1600–1800 мкВ) [236, 279]. У детей максимальная амплитуда ПДЕ не должна превышать показателя 800–1000 мкВ и также коррелирует с возрастом ребенка [209].

Форма ПДЕ, по определению ведущих нейрофизиологов, диагностического значения не представляет и оценивается только по количеству фаз в потенциале [83, 542]. В норме ПДЕ, как правило, имеет 3 фазы [226, 623]. Если ПДЕ имеет 5 и более фаз, он расценивается как полифазный, что указывает на изменение

структуры ДЕ в мышце [20]. При этом не имеет значения, сколько именно фаз в потенциале, важно лишь отметить процент полифазных потенциалов, зарегистрированных в мышце в процессе ее обследования [59, 81]. Полифазность ПДЕ является косвенным признаком нарушения структуры ДЕ [59]. В норме число полифазных ПДЕ не превышает 15 % [103, 533].

Анализ спонтанной активности мышечных волокон оценивается в двух состояниях: при полном расслаблении мышцы для оценки возможной спонтанной активности и после ее дозированного напряжения [209]. В норме спонтанная активность мышечных волокон не регистрируется [82, 278]. При патологии могут определяться феномены спонтанной активности в виде потенциалов фибрилляции (ПФ), положительных острых волн (ПОВ), потенциалов фасцикуляции (ПФЦ), синдрома гиперактивности двигательных единиц, псевдомиотонических разрядов, миотонических разрядов [83, 209].

При исследовании мышц пациентов со СМА, как правило, спонтанная активность представлена в виде ПФЦ, ПФ, ПОВ [59, 226, 286].

ПФЦ – проявление спонтанной активности всех ДЕ, поэтому его параметры идентичны параметрам ПДЕ (длительность, амплитуда, возможность полифазии) [40, 243]. ПФЦ неритмичны, акустически представляют собой громкий глухой звук («печатание по картону») [59, 528]. В ряде работ [59, 236, 376] диагностическая ценность ПФЦ дискутируется, так как они могут регистрироваться как при нейрональном, так и при аксональном поражении. Вместе с тем в настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что ПФЦ проявляются уже на самых ранних стадиях повреждения мотонейронов, еще до того, как начинают проявляться значимые изменения ПДЕ [20, 31, 40, 59].

ПОВ представляют собой потенциал с резким позитивным отклонением (вниз) от изолинии и последующим медленным возвратом к изолинии, отражает тяжесть неврогенного поражения исследуемой мышцы [39, 352, 375]. Длительность ПОВ составляет от 1,5 до 70 мс (среднее значение $11,0 \pm 10,6$ мс [384]), амплитуда – от 10 до 1800 мкВ (среднее значение 131 ± 163 мкВ [500, 542]), частота – от 1 до 30 Гц [284] (Рисунок 1.3).

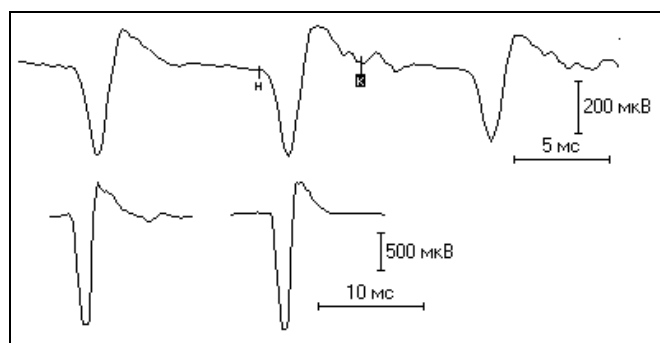


Рисунок 1.3 – Положительная острая волна [83]

ПФ имеют длительность 1–5 мс, амплитуду 100–200 мкВ и достаточно ритмичную частоту разрядов 1–30 Гц [81], при усилении и прослушивании напоминают звук «мнущегося целлофана» [82, 623]. Увеличение амплитуды ПФ (более 150 мкВ), как и частоты их разрядов (до 50 Гц), происходит по мере углубления миогенного повреждения моторной интеграции [59, 85] (Рисунок 1.4).

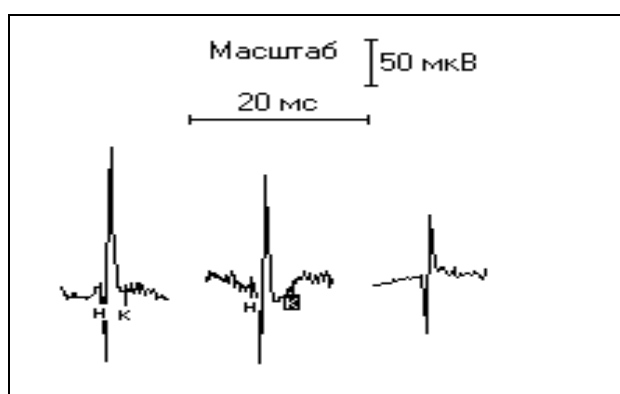


Рисунок 1.4 – Потенциал фибрилляции [83]

Ряд клинических ситуаций довольно убедительно свидетельствует о многогранности наличия и выраженности спонтанной активности ПФ и ПОВ, обусловленной тяжестью заболевания, длительностью патологического процесса и глубиной поражения периферического нейромышечного аппарата [59, 209, 528, 533, 633].

В ходе исследовательской работы было установлено, что на стадии начальных патологических изменений структур нейромышечного аппарата типичными являются ПФ [209].

В то же время спонтанная активность в виде ПОВ представлена в меньшем числе групп мышц и во временном диапазоне выявляется на более поздних стадиях патологического процесса [500, 542, 577].

В ряде работ [40, 103, 279, 286] обсуждается незначительное число ПФ и ПОВ в преобладающем проценте мышц, являющееся следствием более растянутого во времени формирования патологического процесса.

ПФ при неврогенных заболеваниях авторами описывается как потенциал одного денервированного мышечного волокна, которое может быть реиннервированным и войти в состав другой ДЕ [83, 542].

При первично-мышечных заболеваниях ПФ представляет собой потенциал мышечного волокна, поврежденного каким-то патологическим процессом (воспаление, фрагментация, расщепление) и вследствие этого лишенного нервного контроля [209, 528]. При данных патологиях наличие ПФ указывает на текущий характер процесса [59].

Наличие ПОВ, согласно многочисленным исследованиям, это, как правило, признак гибели одного или нескольких рядом лежащих мышечных волокон, которые по каким-то причинам не были реиннервированы [352, 405, 542].

В каждой обследуемой мышце рекомендуется проводить подсчет числа зарегистрированных ПФ и ПОВ [405, 476]. Чем больше зарегистрировано ПФ в мышце при неврогенных заболеваниях, тем больше степень ее денервации [82, 83]. Чем больше выявлено в мышце ПОВ, тем больше погибших мышечных волокон [81].

1.5.4 Возможности электронейромиографии в оценке характера течения заболевания

Заслуживают внимания фундаментальные работы, посвященные длительному динамическому наблюдению за развитием патологического процесса в мышцах у большой группы пациентов с различными клиническими вариантами поражения мотонейрона спинного мозга, внесшие существенный вклад в сегодняшнее представление о корреляции степени поражения мышц и выявляемых ЭНМГ-изменениях [40, 59, 82, 85, 243, 286].

На ранних этапах нейронального поражения функциональная неполноценность мотонейронов приводит к текущей денервации [243, 286], при этом длительность ПДЕ в отдельных мышцах может уменьшаться [40, 59], а амплитуда ПДЕ нарастать [59]. На этом этапе фиксируются единичные феномены спонтанной активности в виде ПФ, ПФЦ [209]. Гистограмма соответствует I (реже II) ЭНМГ-стадии денервационно-реиннервационного процесса (ДРП).

I стадия ДРП представлена такими характеристиками [59, 81–83]:

- спонтанная активность может отсутствовать;
- гистограмма распределения ПДЕ по длительности сдвинута влево за счет уменьшения ДЕ;
- число полифазных ПДЕ может нарастать;
- средняя амплитуда ПДЕ снижается;
- средняя длительность ПДЕ снижена на 12–20 % в сравнении с нормой.

II стадия ДРП характеризуется следующим [59, 81–83]:

- спонтанная активность отсутствует;
- гистограмма характеризуется значительным сдвигом влево;
- полифазия ПДЕ может увеличиваться;
- средняя амплитуда ПДЕ грубо снижается или сохраняется в пределах нормы;
- средняя длительность ПДЕ уменьшается относительно нормы на 21 % и более.

По мере прогрессирования нейронопатии наблюдается укрупнение ПДЕ по длительности и амплитуде (Рисунок 1.5), увеличение процента полифазии и феноменов патологической спонтанной активности в виде ПФ, ПОВ, ПФЦ [85, 236, 243, 286]. Гистограмма распределения увеличивается, формируется III–IV ЭНМГ-стадия ДРП [59, 81–83].

В зависимости от степени выраженности нейрогенных изменений выделяют IIIa и IIIb стадии [59, 81–83]:

– IIIa стадия ДРП характеризуется «растянутой» гистограммой преимущественно в сторону укороченных потенциалов, в мышце выявляются и уменьшившиеся в результате денервации, и укрупненные при реиннервации ДЕ. То есть часть потенциалов по длительности отклоняется за пределы нормы более чем на 30 %.

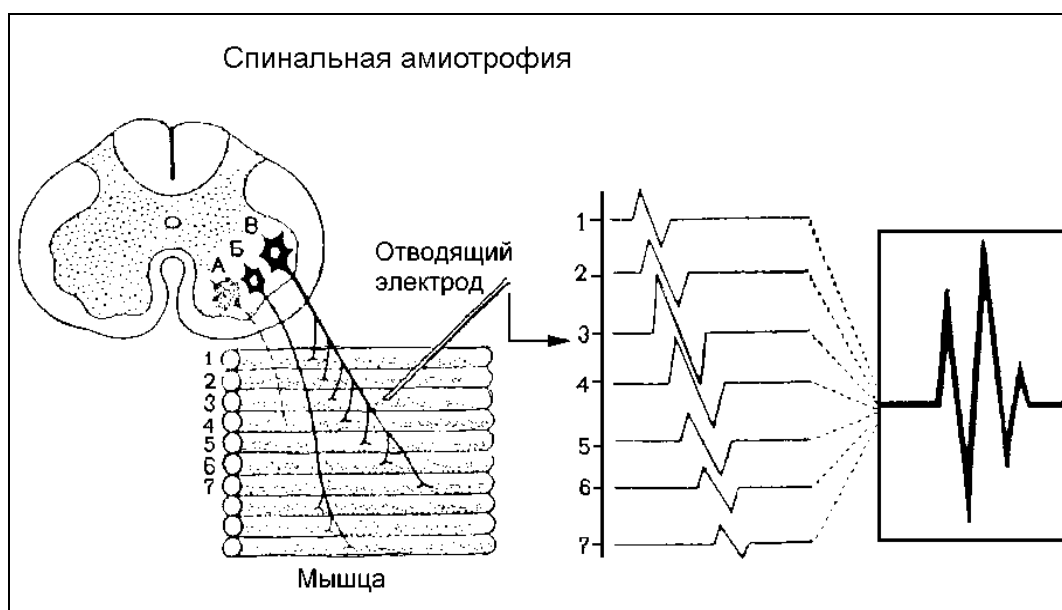


Рисунок 1.5 – Механизм генеза ПДЕ при нейрональном поражении [81]

– IIIb стадия ДРП представлена более активным процессом реиннервации и, соответственно, укрупнением ДЕ. Наряду с той же растянутостью гистограммы средняя длительность ПДЕ будет определяться преобладанием потенциалов с большей длительностью. В данном случае, если увеличение средней

длительности составит более 12 % от нормы, однозначно определяется III стадия процесса. Если средняя длительность ПДЕ в исследуемой мышце близка к норме ($\pm 12\%$), решающее значение приобретает гистограмма распределения ПДЕ по длительности, а именно – ее растянутость и сдвиг вправо. Число полифазных ПДЕ нарастает.

IV стадия ДРП отражает дальнейшее укрупнение ДЕ, она включает следующие показатели: спонтанная активность, как правило, регистрируется, если процесс денервации не закончен; гистограмма сдвинута вправо, нарастает число полифазных ПДЕ; средняя амплитуда ПДЕ повышается; средняя длительность ПДЕ увеличена на 21–40 % от нормативных показателей.

В дальнейшем вследствие текущей прогрессирующей гибели мотонейронов, происходит перегрузка сохранных аксонов мышечными волокнами [209, 226, 352]. На электромиограмме отмечается значительное увеличение длительности, амплитуды фазности ПДЕ с трансформацией в «гигантские» ПДЕ, регистрацией «бурной» спонтанной активности в виде ПОВ, ПФ, ПФЦ [405, 476, 542] (Рисунок 1.6).

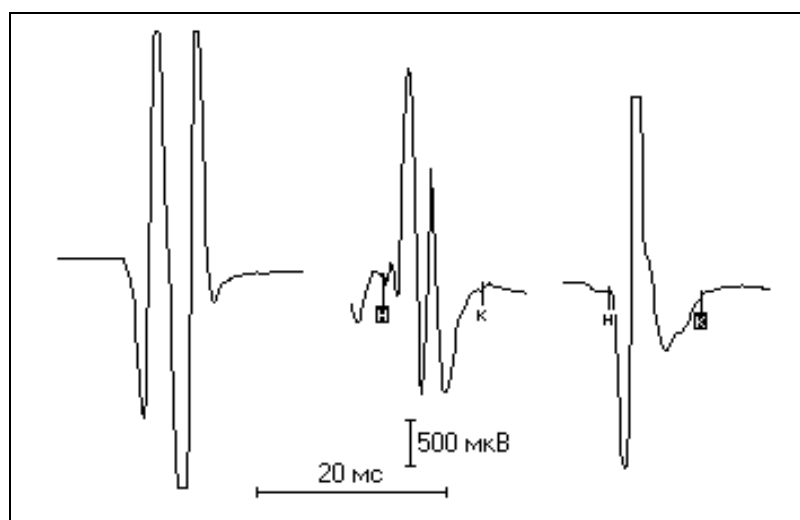


Рисунок 1.6 – Формирование «гигантских» ПДЕ при нейропатии [83]

Представленные результаты широкомасштабных многолетних исследований в разные периоды времени [59, 82, 286] позволили отметить, что процесс перестройки ДЕ при нейронопатии начинается достаточно рано и в ряде случаев может опережать формирование клинических симптомов заболевания.

В то же время все активнее обсуждаются частные и общие противоречия применительно к ЭНМГ-данным при оценке эффективности терапии на различных этапах заболевания. Заслуживает внимания сообщение С. С. Никитина [85], где подробно рассмотрены основные положения эффективной и неэффективной реиннервации. В первом случае ЭНМГ-показатели соответствуют клиническим показателям в виде уменьшения выраженности пареза, во втором случае – отмечается существенная клинико-нейрофизиологическая диссоциация: при нарастании симптомов пареза ЭНМГ-признаки реиннервации представлены максимально.

Таким образом, проведенный анализ литературы, посвященной клинической ЭНМГ, отражает противоречивый характер корреляции тяжести клинических и ЭНМГ-признаков на различных этапах заболевания. В этой связи необходимо дальнейшее изучение механизмов нейрофизиологических изменений при различных типах СМА и сопутствующих уровнях поражения моторной интеграции с качественной и количественной оценкой нейрофизиологических параметров в динамике.

1.6 Возможности и перспективы медикаментозного и немедикаментозного лечения спинальных мышечных атрофий на современном этапе

1.6.1 Коррекция двигательных нарушений и костно-суставных нарушений у детей со спинальными мышечными атрофиями

СМА – нейродегенеративное заболевание, требующее междисциплинарного подхода к курации подобных больных [113, 244, 250]. Убедительные достижения в понимании молекулярного генеза СМА и в области генетических методов воздействия на заболевание, к сожалению, не соотносятся с подобным прогрессом в области курации, направленной на предупреждение и замедление осложнений при СМА [128, 190, 585, 658]. Международный комитет по стандартам лечения больных со СМА был образован в 2005 году [244]. Его целью было формирование практических инструкций для клинического сопровождения пациентов со СМА в соответствии с уровнем функционального состояния пациентов («сидячие больные», «лежачие больные», «ходячие больные»).

На основании интегрированного подхода к решению поставленной задачи, опираясь на метод экспертных оценок Дельфи, были разработаны и внедрены в практическое здравоохранение протокольные рекомендации по курации пациентов со СМА [244, 360, 391, 467].

Для пациентов без навыков сидения эксперты рекомендуют применение вспомогательных ортопедических средств, включая адаптивные инвалидные кресла для обеспечения мобильности, ортезирование конечностей [98, 345, 481].

Для пациентов с навыками сидения актуально использование инвалидного кресла для передвижения, лечение контрактур и включение в реабилитационный процесс различных методик физиотерапии [273, 468, 605, 614].

Для пациентов с навыками ходьбы приоритетными являются физиотерапия и использование по показаниям инвалидного кресла [177, 488].

Слабость мышц различной степени ограничивает двигательную функцию туловища и конечностей, что сопряжено с формированием нейрогенных контрактур, развитием различных деформаций позвоночного столба, остеопорозом и связанных с ним переломами, резким ограничением функции самообслуживания [98, 99, 291].

Отдельные авторы сгибательные контрактуры расценивают в контексте влияющих на инвалидизацию ведущих факторов, развитие которых усиливается в периоды гипо- / адинамии [99, 245, 262, 322]. Описаны клинические ситуации, довольно убедительно свидетельствующие о значительном снижении качества жизни вследствие выраженного болевого синдрома и прогрессирующего формирования сгибательных контрактур [350, 468].

Не менее важным коморбидным синдромом у пациентов со СМА является сколиотическая деформация позвоночника, выявляемая у 75–80 % пациентов со СМА 2 и 3 типа [262, 489, 614]. Сколиоз присоединяется на ранних стадиях заболевания и имеет неуклонно прогрессирующий характер [7, 274]. Примерно у 1/3 пациентов развивается кифоз грудного отдела [377, 378].

Ведущие эксперты SMA Care Group рекомендуют обязательное обследование позвоночника как часть планового клинического осмотра [385]. При подозрении на кифосколиоз показана рентгенография позвоночного столба в прямой и боковой проекциях в вертикальном положении (сидя, если ребенок сидячий, стоя у амбулаторных больных) [378]. При сколиозе $> 20^\circ$ показан контроль каждые 6 месяцев до достижения зрелости скелета и один раз в год после его достижения [393].

В отдельных сообщениях [298, 320] убедительно продемонстрирован положительный эффект при пролонгированном применении ортезов для спины, особенно у высокорослых детей. В то же время единого мнения в отношении преимущества использования жесткого или мягкого корсета для спины среди ортопедов, реабилитологов и физиотерапевтов достигнуто не было [196, 299, 377].

Согласно интернациональным рекомендациям, многопрофильный подход реабилитационных мероприятий базируется, прежде всего, на функциональном состоянии пациента [217, 271, 479].

Пациентам без навыков сидения реабилитационный уход рекомендован в раннем возрасте и включает применение технических ортопедических средств для функциональной адаптации, а также использование подвижных подставок для рук или поддерживающих повязок, направленных на увеличение активной области движений и улучшение их функциональных возможностей, накладывание шин для сохранения диапазона движений и профилактики болей [25, 46, 479, 502].

В отдельных публикациях [548, 619] настоятельно рекомендуется соблюдать осторожность при назначении ортезирования верхних конечностей, поскольку попытки неквалифицированной коррекции постуральных нарушений ортопедическими методами могут привести к значительному снижению функциональности.

Для пациентов с навыками сидения тактика ведения направлена, прежде всего, на контроль контрактур и регулярные упражнения с программами растяжки и брейсинга для сохранения подвижности суставов [579, 615, 633]. Предложена методика этапного гипсования при контрактурах [371, 468]. Данная методика особенно актуальна при занятиях по формированию функции вертикализации у пациента [277, 381]. Стратегические подходы к ведению больных СМА включают регулярные упражнения, направленные на поддержание физической формы и повышение выносливости пациента, и гидрокинезотерапию, адаптивные виды спорта [5, 41, 74, 129, 531].

А. Lewelt с соавторами [518] в качестве лечебного подхода для больных с навыками сидения рассматривают применение облегченных надколенников, реципрокных высоких ортезов для стояния и ходьбы. В тех случаях, когда это затруднительно, J. M. Cuisset с соавторами [511] рекомендуют использование вертикализатора или мобильного стендера совместно с ортезами на коленные и голеностопные суставы и стопу. Ортопедические приспособления для верхних конечностей с мобильными подставками для рук или использование

поддерживающих повязок-подвесок для удержания конечности существенно увеличивают объем активных движений и функциональные возможности [479, 613, 654].

Проблема предупреждения и замедления деформации позвоночника с помощью ортопедических приспособлений представляется довольно сложной и далекой от решения [47, 48, 76, 181]. Для разрешения этих задач ведущие эксперты [282, 464, 605, 614] рекомендуют индивидуально сконструированный ортез для спины, предупреждающий дальнейшее искривление позвоночника. В то же время имеются сообщения о недостаточной эффективности подобной методики [274, 377].

У пациентов с навыками ходьбы костно-суставные деформации опорно-двигательного аппарата развиваются по мере прогрессирования заболевания, наиболее отчетливо проявляясь в период полового созревания, при этом функциональные ограничения становятся определенно выраженными [25, 371]. Контроль амплитуды движений суставов и деформации позвоночного столба являются прогностически значимыми факторами, влияющими на функциональность, качество жизни, таким образом предопределяя дальнейшие целевые клинко-инструментальные ортопедические обследования в этом направлении [129, 217, 291].

С. К. Евтушенко с соавторами [42] акцентируют внимание на необходимости регулярных осмотров физиотерапевтами и инструкторами ЛФК с целью определения объема необходимых вспомогательных средств для поддержки при передвижении, адаптивного оборудования, позволяющего пациентам долговременно сохранять навыки самообслуживания и мобильности.

Рентгенография других частей тела (кроме позвоночника) рекомендуется при повреждениях опорно-двигательного аппарата в результате разрывов мышц, несчастных случаев или падений [385].

Наиболее доказанным считается факт: у пациентов, способных ходить, менее представлена сколиотическая деформация позвоночника, что в комплексе

реабилитационных мероприятий первоочередно определяет необходимость сохранности функции ходьбы на длительный период [345, 488, 605].

По мнению других авторов [371], передвижение на инвалидной коляске при преодолении длинных дистанций положительно влияет на мобильность и самообслуживание.

Существует ряд работ [74, 176, 202, 531, 615], посвященных лечению контрактур и предупреждению деструкции суставов у пациентов данной функциональной группы, включающие регулярные упражнения для поддержания физической формы и выносливости (плавание, гидрокинезотерапия, иппотерапия), контроль массы тела, использование вспомогательных ортопедических технологий в быту.

Заслуживает внимания сообщение, посвященное альтернативному обучению вождения автомобиля с адаптированной системой управления как части комплексной реабилитационной программы совершеннолетнего пациента со СМА [597].

К настоящему моменту накапливаются результаты работ, которые посвящены хирургической коррекции сколиоза, направленной на улучшение функции равновесия и устойчивости в положении сидя, выносливости и внешнего вида [274, 377, 489, 614]. Существуют свидетельства того, что ранняя операция имеет лучшие последствия [489].

Согласно рекомендаций группы экспертов SMA Care Group [262, 385], оперативное лечение деформации позвоночника основывается, главным образом, на величине угла (т. е. кривая угла Кобба $\geq 50^\circ$) и скорости прогрессирования ($\geq 10^\circ$ в год). Другие факторы, такие как снижение дыхательной функции, деформация ребер грудной клетки, гиперкифоз и неблагоприятные воздействия на функциональное состояние двигательной сферы, смещение таза и дисбаланс туловища, также следует учитывать в контексте решения вопроса об оперативном лечении деформации позвоночного столба [177, 263, 345]. Функциональные тесты легких рекомендуют рассматривать как часть предоперационной оценки для определения объема операционного и послеоперационного риска дыхательных

нарушений [272, 470, 618]. Был достигнут консенсус, что при абсолютных показаниях к хирургическому лечению деформации позвоночника оперативная коррекция должна быть отложена до достижения детьми возраста 4 лет [298, 320, 345, 488].

Следует отнестись с большей осторожностью к оперативному лечению кифосколиоза у детей с сохранной амбулацией, поскольку модификация функциональности, равновесия и органов дыхания может привести к потере способности к самостоятельному передвижению [371, 620, 641].

Ведущие ортопеды отмечают, что у детей со СМА подвывих бедра – достаточно часто встречаемый сопутствующий симптом [290, 291]. В то же время дискомфорт и болевой синдром при этом состоянии представлен в единичных случаях [293, 322]. Нередко после хирургической коррекции и остеотомии происходил повторный вывих [580, 639]. В этой связи хирургическая коррекция подвывиха бедра не является определяющим направлением лечения [119, 262, 548, 579, 615].

1.6.2 Приоритетные направления этиотропной терапии у детей со спинальными мышечными атрофиями

Значительный прогресс в разработке терапевтических стратегий позволил объединить оптимальную помощь пациентам со СМА с методами лечения, которые фундаментально меняют естественное течение заболевания, оказывают существенное влияние на тяжесть осложнений и качество жизни [197, 391, 585, 607, 658].

Как известно, ведущим патогенетическим аспектом при СМА является дефицит белка SMN, вместе с тем ген SMN2 интактен у всех пациентов со СМА, и у них обычно имеется более одной копии SMN2, в этой связи альтернативный сплайсинг гена SMN2 стал актуальной терапевтической мишенью [268, 423, 433, 508, 581, 662]. В этом направлении новый класс синтетических одноцепочечных

молекул нуклеиновых кислот, представленных антисмысловыми олигонуклеотидами, продемонстрировал многообещающие экспериментальные результаты и находится на разных этапах нормативного утверждения [180, 372, 401]. Антисмысловые олигонуклеотиды могут модулировать экспрессию белка посредством нацеливания на hnRNA или мРНК и индукции интерференции со сплайсингом, деградации мРНК или остановки трансляции [190, 198, 295]. Различные классы антисмысловых олигонуклеотидов тестируются в нескольких клинических испытаниях; сообщалось об ограничениях их клинической эффективности и токсичности для некоторых из этих соединений, в то время как более обнадеживающие результаты других соединений поддержали их дальнейшую разработку [150, 306, 465, 560]. Антисмысловые олигонуклеотиды нового поколения также тестируются на доклинических моделях вместе со специфическими системами доставки, которые могут позволить преодолеть некоторые ограничения существующих антисмысловых олигонуклеотидов и улучшить проникновение в клетки-мишени, достичь более надежного взаимодействия с ними при допустимой степени токсичности [229, 338, 361, 510, 530].

Недавно было разработано несколько инновационных таргетных препаратов, которые улучшают симптомы у многих пациентов со СМА [538]. Заслуживает внимания уникальное соединение Nusinersen (фирменное название «Spinraza», разработчики – Biogen, Cambridge, USA). Nusinersen – это антисмысловой олигонуклеотидный препарат, который вводится интратекально; он модулирует сплайсинг SMN2 для усиления производства функционального белка SMN [231, 389] (Рисунок 1.7).

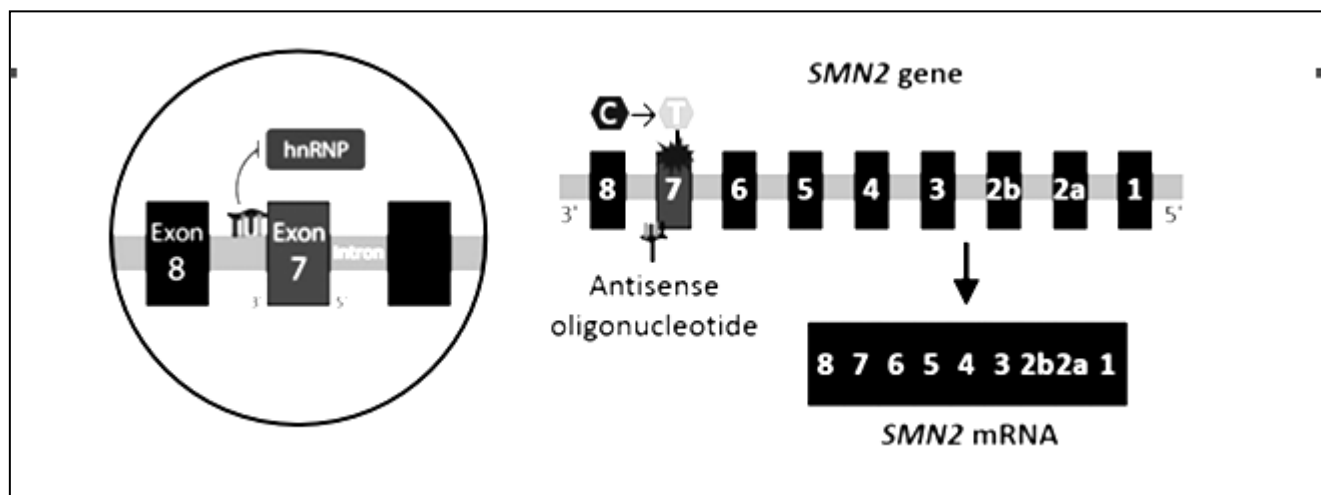


Рисунок 1.7 – Модификация сплайсинга SMN2 мРНК [609]

Альтернативный сплайсинг представляет собой регулируемый процесс во время экспрессии генов, приводящий к кодированию одним геном нескольких белков [253]. В данном процессе определенные экзоны гена включаются в конечную обработанную мРНК, произведенную из этого гена [280, 331, 402]. Белки, транслируемые из альтернативно сплайсированных мРНК, содержат различия в их аминокислотных последовательностях и в их биофункциях [306, 401, 510, 560].

24 декабря 2016 года Nusinersen был одобрен для лечения СМА в Соединенных Штатах Америки, 30 мая 2017 года – в ряде стран Европейского союза, в 2019 году – в России, став первым зарегистрированным лекарственным средством для этиопатогенетического лечения СМА [454].

Nusinersen вводится интратекально [206]. Дозировка: 12 мг (5 мл) на одно введение. Лечение начинается с четырех насыщающих доз; первые три насыщающие дозы вводятся с интервалом в 14 дней; 4-я насыщающая доза вводится через 30 дней после 3-й дозы; далее вводятся поддерживающие дозы по одной каждые 4 месяца [575, 598]. В клинических испытаниях препарат останавливал прогрессирование заболевания [454–456]. Примерно у 60 % детей со

СМА 1 типа препарат также значительно улучшал двигательную функцию [455, 469, 634, 648].

Согласно результатам широкомасштабных клинических исследований [229, 253, 529, 630] пациенты, получавшие Nusinersen, имели повышенный риск развития инфекций верхних и нижних дыхательных путей, заложенности носа, отитов, запоров, задержки прорезывания зубов, усиления сколиоза и контрактур, остановки роста, снижения уровня тромбоцитов, а также риск повреждения почек, что следует учитывать при назначении нусинерсена [150, 504, 545].

Другие методы лечения СМА определенных типов одобрены для клинического применения или находятся на различных стадиях клинического исследования.

1) Замена гена SMN1 посредством генной терапии.

Данный вид лечения СМА направлен на восстановление функции гена SMN1 методом доставки специально разработанной нуклеотидной последовательности (трансгена SMN1) внутрь ядра клетки посредством вирусного вектора. ScAAV-9 и scAAV-10 являются приоритетными вирусными векторами в контексте исследований по данной методике [225, 305, 318, 573].

В то же время, согласно современным сведениям [252, 267, 319, 588], в данном терапевтическом сегменте лишь одна программа достигла клинической стадии: Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec-xioi, Avxs-101, Avexis, Novartis, Bannockburn, IL, USA) является генной терапией на основе AAV9, которая была одобрена FDA в мае 2019 года для лечения пациентов младше 2 лет [335, 337].

Это однократная генная заместительная терапия, состоящая из аденоассоциированного вирусного (AAV) вектора, содержащего человеческий ген SMN под контролем промотора бета-актина курицы; он устраняет генетическую причину заболевания, предоставляя функциональную копию гена SMN человека, таким образом увеличивая функциональный белок SMN в двигательных нейронах, предотвращая их гибель и депрессируя прогрессирование заболевания [267, 440, 443, 527, 530, 544] (Рисунок 1.8).

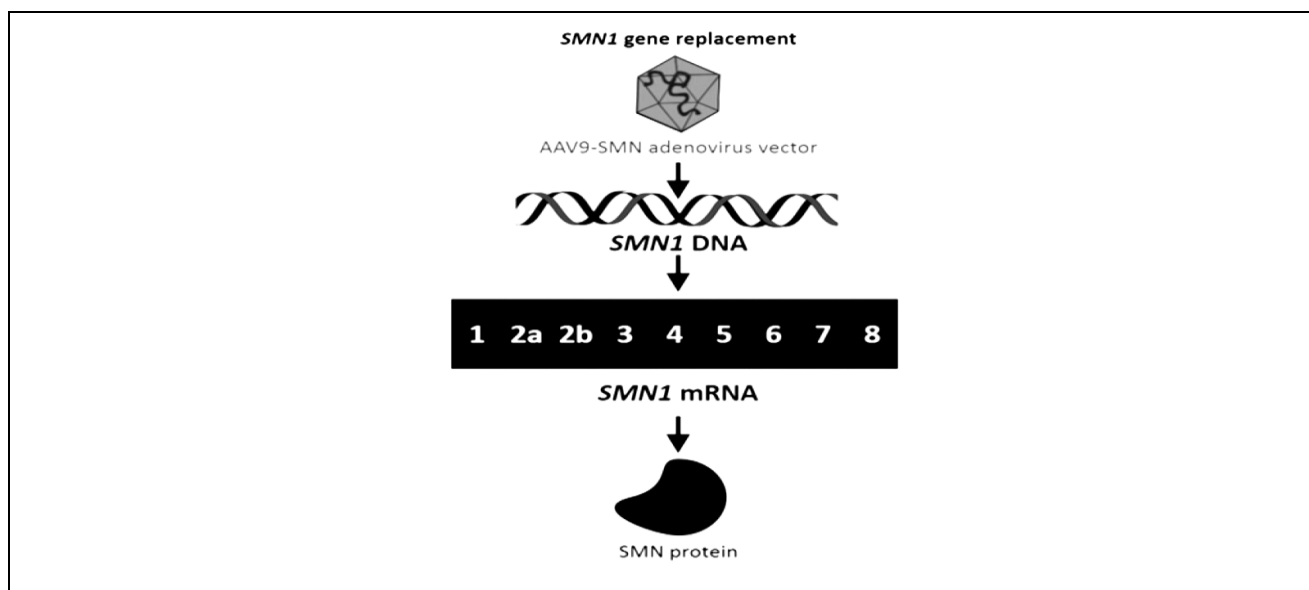


Рисунок 1.8 – Внедрение гена с помощью вирусного вектора для доставки гена SMN1 в клетки [544]

У биомоделей трансгенных мышей со СМА постнатальная доставка одноразовой дозы приводила к улучшению выживаемости, двигательной функции и нервно-мышечной электрофизиологии [507, 530, 540].

Широкомасштабные исследования продолжаются у пациентов со СМА 1 типа (STRIVE: NCT03306277; STRIVE EU: NCT03461289), включая предсимптомных пациентов (SPRINT: NCT03505099) [318, 319].

Фаза I исследования по оценке интратекального подхода у больных СМА 2 типа моложе 6 лет также продолжается (STRIVE: NCT03381729) [507].

Многообещающие доклинические результаты продемонстрировали, что системное введение онасемногена абепаровока с помощью одноразовой внутривенной инфузии показало улучшение двигательных функций и выживаемость у всех детей с симптомами СМА 1 типа [318, 319].

Согласно протокольным данным STRIVE: NCT03306277; STRIVE EU: NCT03461289 [318, 319] во время исследования фазы I/II для оценки безопасности и эффективности Zolgensma 15 детей со СМА 1 типа получили однократную внутривенную инъекцию агента генной терапии. Все пациенты

были живы примерно через 2 года после лечения, и ни одному из них не требовалась постоянная искусственная вентиляция легких. Шесть пациентов, которые получали лечение в возрасте до 3 месяцев, достигли контрольных показателей CHOP INTEND более чем на 40 % быстрее (в среднем за 11,9 месяцев), чем шесть пациентов, которые получали лечение в возрасте старше 3 месяцев (в среднем за 22,2 месяца). Пациенты, проходившие лечение в возрасте до 3 месяцев, достигли сидячего положения в среднем в возрасте 9,4 месяца (дети с высоким исходным уровнем двигательной функции ($n = 3$)) и в 17 месяцев (больные с низкой моторной функцией на исходном уровне ($n = 3$)).

SPR1NT 33 – это исследование III фазы, проводимое для оценки безопасности и эффективности Zolgensma у предсимптомных пациентов со СМА, получавших лечение в возрасте до 6 недель. Восемь пациентов с двумя копиями SMN2, девять с тремя копиями и один с четырьмя копиями были включены в исследовательскую программу. В марте 2019 года (после наблюдения в диапазоне от 0,8 до 9,1 месяцев) все пациенты были живы, и ни одному из них не требовалась постоянная вентиляция. По шкале CHOP INTEND из восьми пациентов с двумя копиями SMN2 все получили оценку выше 50 баллов, шесть получили оценку выше 60 баллов, а три получили максимальную оценку 64 балла.

Сравнение результатов этих двух разных исследований, одно из которых еще продолжается, является сложной задачей, но эти результаты показывают, что при лечении пациентов со СМА с помощью Zolgensma до развития патологической симптоматики, достижение контрольных показателей CHOP INTEND происходит быстрее, чем при лечении пациентов после появления симптомов, и что у пациентов с симптомами лечение в возрасте до 3 месяцев более перспективно, чем лечение после 3 месяцев.

При проведении данных исследований [573, 588] подобный вид терапии продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, при этом единственным нежелательным явлением, наблюдаемым после введения онасемногена, что оценивалось как связанное с лечением, было временное бессимптомное повышение уровня ферментов печени, которое корректировалось

с помощью лечения преднизолоном. Эти преходящие бессимптомные повышения наблюдались и при других клинических испытаниях, включающих внутривенное введение генной терапии AAV, и не имели клинически значимых иммуноопосредованных реакций.

2) SMN2 альтернативная модуляция сплайсинга.

Данный метод основан на модификации альтернативного сплайсинга гена SMN2, нацеленного на увеличение полноразмерного белка SMN [267, 404]. В ряде публикаций [442, 559] этот подход называют «преобразованием гена», обусловленного «попыткой» трансформации гена SMN2 в SMN1 (Рисунок 1.9).

На стадии клинической разработки находятся два ведущих модулятора сплайсинга: рисдиплам (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Базель, Швейцария) и бранаплам (Novartis, Basel, Швейцария) – два препарата, вводимые перорально, которые модифицируют сплайсинг SMN2 для усиления продукции SMN [222, 289] (Рисунок 1.9).

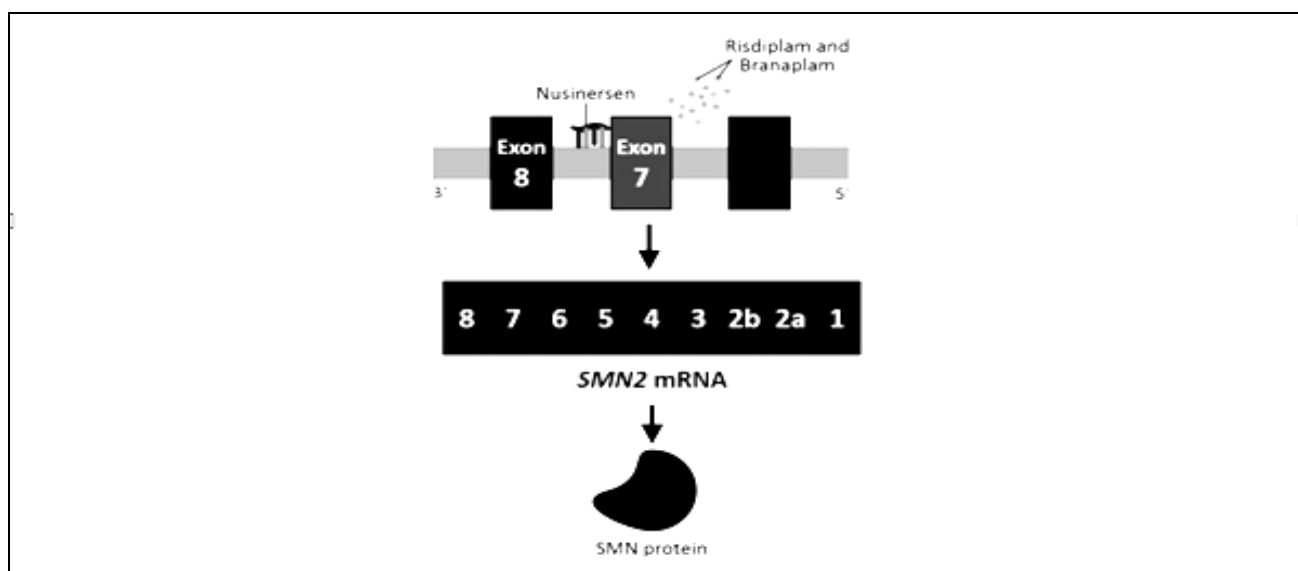


Рисунок 1.9 – Увеличение экспрессии полноразмерных функциональных белков с помощью RG7916 (Roche), Branaplam (Novartis) [586]

Бранаплам (LMI070, NVS-SM1) – это патентованный низкомолекулярный экспериментальный препарат, разрабатываемый компанией «Novartis», для

перорального приема [252]. По состоянию на октябрь 2017 года соединение оставалось в фазе II клинических испытаний у детей со СМА типа 1, в то время как испытания в других категориях пациентов находились лишь в стадии разработки [365]. Первые результаты клинической оценки пероральной терапии бранапламом (NCT02268552) в открытом мультицентровом исследовании у детей со СМА 1 типа с двумя копиями SMN2 показали большее улучшение у пациентов в возрасте до 4 месяцев, чем у обследуемых пациентов старше 4 месяцев [559]. По состоянию на 10 апреля 2019 года при медиане наблюдения в 2,2 месяца (0,3–10 месяцев) среднее увеличение балльных оценок CHOP INTEND отмечено у восьми пациентов, которым проводилось лечение в течение не менее 85 дней (средний балл составил 6,0 у четырех пациентов, включенных в исследование в возрасте младше 4 месяцев, и 3,5 у четырех пациентов, включенных в исследование в возрасте старше 4 месяцев).

Рисдиплам (RG7916, RO7034067) относится к виду малых молекул, механизм действия направлен на модификацию сплайсинга гена SMN2 [496, 545], увеличивающего экспрессию полноразмерного функционального белка. По определению вводится перорально 1 раз в сутки [523, 574]. По состоянию на сентябрь 2018 года рисдиплам перешел к фазе II / III клинических испытаний по широкому спектру СМА, включая 1, 2, 3 типы, где препарат показал достаточно обнадеживающие результаты [294].

В первых результатах FIREFISH (NCT02913482) [294], открытого исследования, состоящего из двух частей, для оценки оптимальной дозы, безопасности и эффективности перорального лечения пациентов со СМА 1 типа рисдипламом отмечена лучшая эффективность, когда лечение начиналось на ранней стадии. Из 17 пациентов со СМА 1 типа, получавших наибольшую дозу рисдиплама, шесть были младше 5 месяцев и 11 были старше 5 месяцев. Четырнадцать детей выжили спустя 8 месяцев наблюдения. Эти дети были распределены на две группы: дети, лечение которых назначено до достижения возраста 5 месяцев ($n = 4$) и пациенты, у которых возраст на начало лечения был старше 5 месяцев ($n = 10$). Из группы детей, лечение которых назначено до

достижения возраста 5 месяцев, у троих (75 %) зафиксировано достижение контрольной отметки моторной функции в положении сидя (самостоятельно или с поддержкой в области бедер), в сравнении с тремя из десяти (30 %) детей старшей возрастной группы (> 5 месяцев). Из 43 пациентов со СМА 2 и 3 типа, получавших ризидипам в течение 1 года, у 35 среднее улучшение по шкале MFМ составило 1,64 балла (пациенты старше 11 лет ($n = 19$)) и 3,47 балла (пациенты в возрасте 2–11 лет ($n = 16$)).

3) Сохранение целостности митохондрий нейронов: олесоксим (TRO19622).

Несмотря на глубокое понимание генетики, связанной со СМА, клеточные механизмы, ассоциированные с заболеванием, еще не полностью раскрыты [18, 111]. Подтверждением этому являются клинические испытания препарата олесоксим (olesoxime; TRO-19622) – соединения, разработанного в 2008 – 2018 годах для лечения ряда нервно-мышечных заболеваний [199]. Олесоксим (TRO19622) – молекула холестериноподобной структуры с выраженными нейропротективными свойствами [302]. Доклинические исследования *in vitro* показали, что соединение нацелено на белки наружной митохондриальной мембраны и предотвращает избыточную проницаемость каналов мембраны, обусловленную окислительным стрессом [326].

В 2010 – 2013 годах проводились широкомасштабные клинические исследования олесоксима в странах ЕС у пациентов со СМА 2 и 3 типа [432]. В частности, в октябре 2010 года группа ученых фармацевтической организации «Trophos SA» проводила исследование эффективности и безопасности олесоксима у 150 пациентов со СМА в рамках программы, финансируемой Французской ассоциацией по борьбе с нейромышечными заболеваниями [441]. Анализ эффективности и безопасности представлял собой 24-месячное многоцентровое рандомизированное адаптивное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [432, 441, 555]. Рандомизация составила 2:1 для олесоксима и соответствующего плацебо. Субъекты, включенные в это исследование, получали либо жидкую суспензионную композицию олесоксима (100 из 150 пациентов; 100 мг/мл в дозе 10 мг/кг, вводимую перорально один раз в день вместе с едой во

время обеда), либо жидкую суспензионную композицию плацебо (50 из 150 пациентов, регулярно принимаемую один раз в день с едой на ужин). Контрольной конечной точкой исследования являлись изменения в сравнении с исходными данными по функциональной шкале Motor Function Measure (MFM). Дополнительные контрольные точки включали оценку по шкале функциональных возможностей Хаммерсмит (HFMS) и данные ЭНМГ, а также меры безопасности, переносимости и качества жизни. Исследование проводилось в 22 центрах в 7 европейских странах. В исследование были включены пациенты, ранее не получавшие геномодулирующую терапию, определяемые как пациенты с показателем HFMS ≤ 38 в возрасте от 3 до 26 лет на момент регистрации. Возраст пациентов в момент появления симптомов должен был составлять ≤ 3 лет. Дополнительными критериями включения были нормальные результаты лабораторных исследований и возможность пройти исследуемое лечение. Критериями исключения были тяжелые сопутствующие заболевания и прием других препаратов, предназначенных для патогенетического лечения СМА. Клиническое исследование было разделено на 3 этапа: этап 1 – трехмесячная оценка безопасности для подтверждения адекватной дозы после 1 месяца лечения (целью независимого комитета по мониторингу данных являлась оценка безопасности олесоксима каждые 3 месяца); этап 2 – анализ предварительных результатов через 1 год (был запланирован первый промежуточный анализ эффективности; после этого все пациенты проходили лечение в течение 1 года (52 недели) для оценки необходимости продолжения исследования для достижения запланированных целей); и этап 3 – анализ эффективности и безопасности через 2 года.

Независимый комитет экспертов в области СМА рассмотрел результаты лечения через 1 год, принимая во внимание основные показатели эффективности и изменения моторной функции (шкала MFM), а также последний отчет о безопасности, включающий динамический контроль ЭКГ, периодические лабораторные данные, параметры гемостаза и зафиксированной

жизнеугрожающей клинической симптоматики в период проведения исследования [441].

Результаты продемонстрировали достоверное снижение инфекционных заболеваний, замедление развития сколиоза [199, 302, 555]. Также отмечалось нарастание мышечной силы, но эффект был неравномерно представлен на протяжении различных временных интервалов болезни [441]. В мае 2018 года по причине растущих технологических трудностей и более низкой, чем предполагалось, эффективности исследования олесоксима, которая стала наблюдаться через 18 месяцев, Роше решил завершить разработку олесоксима, и работы над ним были приостановлены [658].

4) Малые молекулы: хиназолины.

Хиназолины представляют собой семейство соединений, которые ингибируют расщепление РНК ферментом DcpS (участвует в обмене РНК) [216]. Следовательно, это ингибирование может увеличить экспрессию SMN2 [265, 660]. Высокопроизводительный скрининг выявил в соединениях свинца несколько хиназолинов, которые увеличивают полноразмерный транскрипт SMN2 и белок SMN [361, 657]. Эти соединения имели слабое проникновение через гематоэнцефалический барьер и требовали высоких доз для достижения достаточной активации SMN [665]. На основе соединения хиназолина свинца были разработаны производные для преодоления препятствий, связанных с низкой проникающей способностью через гематоэнцефалический барьер [265, 361, 657]. Дальнейшая оптимизация этого соединения привела к идентификации D157495, также называемого RG3039, которое улучшает фенотип мышей со СМА [665]. В настоящее время RG3039 проходит фазу I клинических испытаний, в которых будут оцениваться безопасность и эффективность различных доз [660, 665]. Это соединение включено в программы по разработке лекарств компании «Pfizer» как PF-06687859 [361, 657]. Компания провела исследование I фазы, первое у человека. Это было двойное слепое плацебо-контролируемое восходящее однократное исследование безопасности и фармакокинетики у здоровых добровольцев. В настоящее время в этом направлении активно продолжается

разработка биомаркеров и оптимальных схем дозирования данного соединения [216].

Обобщая результаты работ, посвященных фундаментальному изучению препаратов, направленных на активацию гена SMN2, также необходимо осветить целый ряд исследований, в которых были задействованы известные вещества с предполагаемым действием на ген SMN2 с целью увеличения синтезируемого белка SMN:

- пероральный сальбутамол (альбутерол) показал терапевтический потенциал при СМА *in vitro* и в трех небольших клинических исследованиях с участием пациентов со СМА 2 и 3 типов [149, 311, 387, 473];

- бутираты (бутират натрия) – в одном исследовании получены положительные результаты *in vitro*, но проведенное клиническое испытание не подтвердило эффективность препарата [185, 210, 215, 513, 638]. В 2015 году было завершено еще одно клиническое исследование, в котором приняли участие дети со СМА 1 и 2 типа, но полученные результаты опубликованы не были [450];

- вальпроевая кислота – исследования *in vitro*, проводимые в 1990-х и 2000-х годах, продемонстрировали умеренную эффективность [16, 97, 121, 149, 228]. Но при проведении широкомасштабных клинических испытаний данной лекарственной формулы у пациентов с различными фенотипическими вариантами СМА ожидаемой эффективности получено не было. В то же время в ряде публикаций [369, 370, 485, 513, 549, 550] указывается возможная эффективность вальпроатов у пациентов со СМА, но их полноценное влияние может супрессироваться транслоказой жирных кислот;

- гидроксикарбамид (гидроксимочевина) – учеными была отмечена эффективность на моделях мышей, но, к сожалению, в последующих клинических испытаниях препарат не продемонстрировал ожидаемого улучшения у пациентов со СМА [227, 386, 480].

Ряд исследований *in vitro* продемонстрировал определенную эффективность соединений, повышающих экспрессию SMN2, но клинических стадий они не достигли [149, 188, 191, 290, 380, 576, 627]: гормоны роста, ингибиторы

гистондеацетилазы, бензамид, гидроксамовые кислоты, энтинолат, панобинолат, трихостатин А, воринолат, пролактин, ресвератрол, куркумин, целекоксиб.

Из клинически исследованных соединений с ожидаемым нейропротективным эффектом, но не доказавших свою эффективность в двойном слепом плацебо-контролируемом испытании, следует отметить рилузол (в испытаниях 2008 – 2010 годов он не продемонстрировал ожидаемого клинического эффекта у пациентов со СМА 2 и 3 типа) [173, 290, 291].

Кроме того, фоллистатин (блокатор миостатина в мышцах), β -лактамы антибиотики (цефтриаксон, снижение глутаматергической эксайтотоксичности) показали свое нейропротективное действие только *in vitro*, без доказанного клинического эффекта в последующих исследованиях [576, 607, 658].

Основываясь на многочисленных публикациях [36, 195, 290, 291, 387], посвященных терапии стволовыми клетками, по состоянию на 2019 год значительного прорыва в данном направлении СМА не отмечено. Из литературных источников [290, 387] известно об экспериментальной программе (при финансовой поддержке сообщества СМА в США) по разработке терапевтического продукта на основе стволовых клеток для лечения СМА, начиная с 2005 года. Однако в связи с невозможностью прохождения клинической стадии программа была приостановлена в 2010 году. В 2013–2014 годах в Италии группа детей со СМА получали стволовую терапию, но ожидаемого клинического эффекта достигнуть не удалось [250]. Большинство современных исследователей [191, 202, 244, 250, 475, 495, 585, 607] придерживаются медицинского консенсуса, заключающегося в том, что введение стволовых клеток не только не приносит клинической пользы, но и может нанести существенный вред здоровью.

1.6.3 Представления о метаболической терапии спинальных мышечных атрофий

На сегодняшний день в практической медицине используются традиционно применяемые в неврологии препараты и соединения с известным механизмом действия (перечислены ниже), направленные на симптоматическую коррекцию патологических нарушений, возникающих при СМА.

Актовегин. Данное соединение является депротеинизированным гемодериватом из крови телят, содержит физиологические вещества с молекулярной массой 5000 Да [112]. Для препарата характерны три основных фармакологических эффекта: метаболический, нейропротекторный и микроциркуляторный [102]. Инозитолфосфат-олигосахариды (ИФО), которые входят в состав этого лекарственного средства, улучшают утилизацию и поглощение кислорода, усиливая метаболические процессы гликолиза [116]. В настоящее время изучены ведущие нейропротективные механизмы структурных компонентов актовегина на строение бета-амилоидных пептидов (A β 25–35), ответственных за индуцирование апоптоза [102, 112, 116]:

1) Существует мнение, что бета-амилоидные пептиды выступают в роли триггеров в ряде молекулярных и клеточных процессов, в том числе при оксидативном стрессе и воспалении, что в результате приводит к дегенерации нейрона. Известен факт: ядерный фактор каппа В (NF-kB) выполняет многочисленные функции как в центральной, так и в периферической нервной системе. Актовегин активирует репортерный ген экспрессии NF-kB дозозависимым образом, и эта транзиторная активация может по меньшей мере частично объяснить нейропротекторные свойства этого препарата.

2) Другой важный механизм действия актовегина связан с ядерным ферментом поли(АДФ-рибоза)-полимеразой (ПАРП). ПАРП играет важную роль в выявлении одноцепочечных разрывов ДНК и в процессе репарации, однако чрезмерная активация этого фермента может вызвать в клетке процессы, которые приводят к завершению оксидативного метаболизма. Эти процессы в конечном

итоге могут привести к гибели клетки вследствие истощения запасов энергии. Исследователями установлена способность актовегина депрессировать активность ПАРП, что улучшает функционирование и оптимизирует морфологическую структуру центральной и периферической нервной системы [116]. Выявлено положительное влияние актовегина на микроциркуляцию, что обусловлено такими его эффектами, как увеличение скорости кровотока в капиллярах, уменьшение перикапиллярной зоны и снижение тонуса гладких мышц прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров, снижение артериоло-веноулярного шунтирования крови с увеличением кровотока в капиллярном русле и усиление функции эндотелиальной оксидсинтазы микроциркуляторного русла [102].

Ацетилкарнитин. В основе медицинского применения эфиров карнитина лежит их способность проходить через клеточные мембраны и поступать в матрикс митохондрий при экзогенном введении [12, 369]. Здесь они превращаются в соответствующие ацетил-СоА, которые могут участвовать в митохондриальном обмене веществ с образованием дополнительного количества энергии [51, 52, 659]. Кроме того, эфиры карнитина обеспечивают некоторую степень специфичности при терапии карнитином [64, 69, 71]. В настоящее время наиболее широко изучено применение в медицинской практике ацетилкарнитина [407, 408] и в меньшей степени пропионил-, изовалерил- и пальмитоилкарнитина.

Биологическое действие ацетилкарнитина (АЛК) во многом обусловлено метаболическими эффектами карнитина и ацетильной группы, входящих в состав его молекулы [84, 155]. По сравнению с карнитином, АЛК более эффективно поступает в кровоток, легче проникает через клеточные мембраны, включая гематоэнцефалический барьер, и более эффективно утилизируется митохондриями [69, 408]. При внутривенном введении (333 мг/кг) пик концентрации АЛК в крови у крыс достигается через 5 минут и составляет 537 мкмоль/л, а затем снижается в последующие 6 часов до 106 мкмоль/л [58]. При пероральном приеме (500 мг/кг) пик концентрации препарата в крови наступает через 4 часа, составляет 40 мкмоль/л и сохраняется таким в течение

8 часов [69]. Определены фармакокинетические показатели после однократного перорального приема таблетки АЛК (500 мг) 8 здоровыми добровольцами: период полувыведения был равен 4,2 часа, а время достижения максимальной концентрации в крови – 3,1 часа [407, 408].

Всасывание АЛК из ЖКТ происходит за счет активного его транспорта или путем простой диффузии через слизистую оболочку (при условии его высокой концентрации) [69, 408]. В большинство тканей, включая церебральную, АЛК поступает из плазмы крови с участием транспортера OATN2 (исключение составляют печень и тонкий кишечник) в неизмененном виде. В клетку АЛК поступает за счет прямого энергозависимого процесса против градиента концентрации. Выводится из организма почками.

Фундаментальные исследования последних лет показали, что АЛК является одним из наиболее эффективных веществ, поддерживающих клеточную энергетику организма [58, 69, 407, 431, 659]. Действительно, поскольку АЛК поставляет уже активированные ацетильные группы непосредственно в митохондриальный матрикс, в котором образующийся из него ацетил-СоА может быть окислен в цикле трикарбоновых кислот без дополнительного расхода энергии, он представляет собой наиболее легкодоступный субстрат, способный запустить митохондриальные процессы образования энергии [174, 312, 344]. Кроме этого, ацетильная группа этерифицированного карнитина является также предшественником в цитозольном синтезе структурных липидов [408].

В экспериментальных и клинических исследованиях было установлено, что терапевтическое действие АЛК в значительной степени отличается от действия карнитина [71]. Абсолютная потребность нейрона как в оптимальном митохондриальном метаболизме, так и в сохранении структурной целостности плазматических мембран, от которых зависит не только сохранение клетки, но также и нейротрансмиссия, превращает нейроны в приоритетную мишень для метаболического действия АЛК [58]. Это предпочтение усиливается тем фактом, что АЛК, являясь предшественником ацетилхолина и обладая структурным сходством с ним, оказывает холиномиметическое действие [407, 408].

Помимо влияния на различные этапы холинергической передачи, АЛК проявляет еще ряд положительных эффектов. Он повышает экстрацеллюлярный уровень аспартата, глутамата и таурина [58, 69]. Имеются данные о способности АЛК при хроническом введении увеличивать плотность NMDA-рецепторов в гиппокампе, коре и стриатуме и препятствовать уменьшению их числа в условиях старения [407]. Установлена способность АЛК усиливать действие не только ацетилхолина, но также и серотонина [408].

Инозин. Известно, что пурины обладают мощными иммуномодулирующими свойствами и являются одним из основополагающих веществ, необходимых для нормального функционирования клеток [8]. Наиболее известным представителем веществ этого класса является нуклеозид аденозин, который влияет на основные аспекты иммунной системы [21]. Считается, что эффекты аденозина частично обусловлены ингибированием патологических процессов, инициируемых иммунной системой, включая выделения провоспалительных цитокинов и радикалов молекулы кислорода [353]. В настоящее время проводятся активные поиски терапевтических средств, основанных на воздействии рецепторов аденозина, для лечения и профилактики инфекционных, аутоиммунных, ишемических и дегенеративных заболеваний [8, 21]. Инозин является метаболитом аденозина, формируемого вследствие расщепления последнего под влиянием дезаминазы. Он ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 β , продуцируемых активированными моноцитами и эпителиальными клетками [353]. Инозин также ингибирует продукцию радикалов супероксида стимулированными нейтрофилами. Биодоступность инозина высокая (более 90 %), а полная элиминация инозина и его метаболита мочевой кислоты из организма происходит в течение 48 часов, следовательно, кумуляции инозина в организме не происходит [21, 353]. Прямые аналоги инозина под торговым названием «Рибоксин» или «Инозин F» применяются в качестве анаболических средств за счет их метаболического, антигипоксического и антиаритмического свойств [8]. Рибоксин (9-Рибофуранозилпурин-6 (1H)-ОН) содержит в качестве

пуринового основания гипоксантин, соответственно, в печени препарат расщепляется на рибозу и гипоксантин. Далее гипоксантин как предшественник АТФ стимулирует синтез нуклеотидов, активирует метаболизм пировиноградной кислоты для обеспечения нормального процесса тканевого дыхания, усиливает активность некоторых ферментов цикла Кребса. Прямые аналоги инозина, проникая в клетки, повышают энергетический уровень, оказывают положительное действие на метаболические процессы [8, 21, 353].

Ипидакрин (NIK247, 9-амино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1Н-циклопента [b] хинолина гидрохлорид моногидрат и др.) является обратимым ингибитором холинэстеразы и оказывает свойственные препаратам этой группы фармакологические эффекты [1]. От обычных ингибиторов холинэстеразы отличается, однако, тем, что одновременно стимулирует непосредственно проведение возбуждения в нервных волокнах и синаптическую передачу в нервно-мышечных окончаниях, что связано с блокадой калиевых каналов возбудимых мембран [57]. Ипидакрин усиливает действие на гладкие мышцы не только ацетилхолина, но и других медиаторных веществ: адреналина, серотонина, гистамина, окситоцина. Ипидакрин рассматривается в качестве препарата, способного влиять на процессы пластичности, обладающего свойствами частичного агониста M2-холинергических рецепторов, которые располагаются в нервной и кардиальной ткани [1]. Именно с этими свойствами ипидакрина, отличающими его эффект от эффекта такрина, связывают способность ипидакрина влиять на механизмы нейропластичности, отражением которых является изменение длиннолатентных потенциалов нейронов CA1 области гиппокампа [144]. Этот эффект также носит дозозависимый характер. В силу своего химического строения (ипидакрин является производным 4-аминопиридина) этот препарат способствует высвобождению ацетилхолина из пресинаптических терминалей холинергических нейронов и влияет на K- и Na-каналы [1, 57]. Кроме того, опосредованно увеличивается скорость вхождения ионов кальция в терминаль аксона [144]. Блокада K-каналов вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения

импульса, что в свою очередь обеспечивает выход больших количеств ацетилхолина в синаптическую щель [57, 144].

Креатин – это незаменимое натуральное природное вещество (метилгуанидо-уксусная кислота), которое содержится в мышечной и нервной ткани [8]. Креатин синтезируется из трех аминокислот: глицина, аргинина и метионина. Эти аминокислоты – компоненты белка [70]. Первая реакция синтеза – трансаминирование (донор – аргинин, акцептор – глицин) с образованием гуанидоацетата (гликоциамины). Данный процесс проходит в почках. Вторая реакция синтеза креатина протекает в печени при участии гуанидинацетатметилтрансферазы. Далее при наличии энергии АТФ образуется креатинфосфат. Приблизительно 95 % общего пула креатина локализуется в тканях скелетной мускулатуры, 5 % – в сердце, мозге и яичках [155]. Общий пул креатина у людей состоит из креатина в свободной форме и в форме фосфокреатина [593]. Креатинфосфат после дефосфорилирования (необратимая реакция) превращается в креатинин, который выделяется с мочой [649]. Креатин-переносчик встречается преимущественно в нейронах [593]. Его особенно много в обонятельной луковице, в гранулах клеток зубчатой извилины гиппокампа, в пирамидальных нейронах коры головного мозга, в клетках Пуркинье мозжечка, в двигательных и чувствительных ядрах головного и спинного мозга [70, 155]. В целом, переносчик креатина был обнаружен и характеризовался высокой интенсивностью в основных двигательных и сенсорных областях переднего мозга, ствола головного и спинного мозга и в областях головного мозга, связанных с обучением, памятью и лимбической системой [593, 649]. Существует гипотеза, что регионы с высоким уровнем содержания креатин-переносчика, вероятно, имеют высокий метаболизм АТФ, а места с низким уровнем переносчика креатина более уязвимы при нейродегенеративных заболеваниях [649]. Продукт обратимого метаболического N-фосфорилирования креатина является, подобно АТФ, высокоэнергетическим соединением. Креатинфосфат содержится преимущественно в возбудимых тканях (мышечная и нервная ткани) и его биологической функцией является поддержание постоянной концентрации

АТФ [70]. Эта реакция катализируется цитоплазматическими и митохондриальными ферментами-креатинкиназами; при расходе (и, соответственно, падении концентрации) АТФ, например, при сокращении клеток мышечной ткани, равновесие реакции сдвигается вправо, что ведет к восстановлению нормальной концентрации АТФ. Концентрация креатинфосфата в покоей мышечной ткани в 3–8 раз превышает концентрацию АТФ, что позволяет компенсировать расход АТФ во время кратких периодов мышечной активности, в период покоя при отсутствии мышечной активности в ткани идет гликолиз и окислительное фосфорилирование АДФ в АТФ, в результате чего равновесие реакции смещается влево, и концентрация креатинфосфата восстанавливается [8, 593]. Креатин успешно стимулирует экспрессию коллагена и проколлагена в фибробластах в комплексе с коэнзимом Q10 [70, 155]. Главный побочный эффект от приема креатиновых добавок – увеличение массы тела [70].

Левокарнитин. Основными биохимическими функциями данного соединения являются:

1) Транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондриальный матрикс.

Этот процесс является обратимым и катализируется несколькими ферментами, которые классифицируются по их родству с ацетил-СоА. Карнитин-ацетилтрансфераза (КАТ) катализирует реакции короткоцепочечных ацилов с длиной цепи от 2 до 10 углеродных единиц. Для трансферазы длинноцепочечных ацилов (> 10 атомов углерода) используют название карнитиноктаноилтрансфераза в случае немитохондриальных белков, или карнитин-пальмитоилтрансфераза (КПТ I) для митохондриальных ферментов [12, 69]. Последние две подгруппы ферментов проявляют широкую специфичность по отношению к среднецепочечным и длинноцепочечным ацетил-СоА, обладая наибольшим сродством для деканоил-СоА [64, 71].

Ацилкарнитины переносятся через внутреннюю митохондриальную мембрану с помощью транспортного белка, называемого карнитинацилтранслоказой [84, 155]. В митохондриальном матриксе

ацилкарнитин взаимодействует с CoA при участии КПТ II, в результате чего вновь образуется ацетил-CoA, который в процессе β -окисления превращается в ацетил-CoA, участвующий в ЦТК, и свободный карнитин [155, 369]. Высокая утилизация субстратов в окислительных процессах требует оптимальной активности карнитинзависимых трансфераз [84].

2) Контроль и модуляция внутриклеточного пула CoASH.

Помимо переноса активированных ацильных радикалов между компартментами клетки без затраты энергии, карнитиновая система играет также важную роль в сохранении стабильного уровня CoA, который необходим для активирования карбоксилсодержащих метаболитов [64, 84]. Тем самым карнитин включается также в промежуточный обмен в целом, модулируя соотношение ацетил-CoA / CoASH и поддерживая необходимый уровень свободного CoASH в клетке. Эта функция карнитиновой системы зависит, главным образом, от образования короткоцепочечных ацилкарнитинов, катализируемого КАТ [155]. Карнитин способствует удалению короткоцепочечных жирных кислот из митохондрии, освобождая внутримитохондриальный CoA, стабилизация уровня которого и функциональная взаимосвязь между пулами CoA и карнитина являются жизненно важными для оптимизации энергетического метаболизма [12]. Участвуя в биохимических процессах образования и деградации жирных кислот, стероидов, фосфолипидов, синтезе ацетилхолина, окислении пировиноградной кислоты, образовании кетоновых тел и других процессах, CoASH является важнейшим метаболитом клетки [71, 155]. Он необходим для β -окисления, для катаболизма некоторых аминокислот, для дезинтоксикации органических кислот и ксенобиотиков, для функционирования пируватдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы и, следовательно, для работы ЦТК [369]. Снижение поступления карнитина вызывает уменьшение содержания CoA в матриксе и сопутствующее этому повышение соотношения ацетил-CoA / CoASH, что вызывает ингибирование ферментативной активности вышеупомянутых дегидрогеназ [369]. Следовательно, ослабляется не только окисление жирных кислот, но также и утилизация углеводов, катаболизм некоторых аминокислот,

дезинтоксикация органических кислот и ксенобиотиков. Взаимосвязь CoA и карнитина в клетке осуществляется посредством карнитин-ацилтрансфераз.

Поскольку защита митохондриального и цитозольного пулов свободного CoA при различных заболеваниях достигается экскрецией ацилкарнитинов, то в тех случаях, когда происходит образование нежелательных ацильных групп, как, например, при некоторых наследственных нарушениях окисления жирных кислот, дополнительный прием L-карнитина является необходимым [12, 155]. В целом, терапевтический эффект L-карнитина и его эфиров, по-видимому, во многом опосредован через интегральное влияние карнитиновой системы на пулы CoA [369].

L-карнитин играет также важную роль в сохранении стабильного уровня кофермента А (CoA, КоА), который необходим для активирования карбоксилсодержащих метаболитов [64, 71, 155]. Тем самым L-карнитин включается в промежуточный обмен в целом, регулируя соотношение ацетил-CoA / CoASH и поддерживая необходимый уровень свободного CoASH в клетке. CoASH необходим для бета-окисления, для катаболизма некоторых аминокислот, для дезинтоксикации органических кислот и ксенобиотиков, для функционирования пируватдегидрогеназы и, следовательно, для работы цикла трикарбоновых кислот. L-карнитин способствует удалению короткоцепочечных жирных кислот из митохондрии, освобождая внутримитохондриальный CoA, стабилизация уровня которого и функциональная взаимосвязь между пулами CoA и левокарнитина являются жизненно важными для оптимизации энергетического метаболизма [69, 369].

3) Дезинтоксикация органических кислот и ксенобиотиков.

Цитотоксические органические кислоты, как и ксенобиотики, биотрансформируются превращением в производные ацетил-CoA, которые удаляются из дальнейшего катаболического процесса [84, 155, 369]. Кроме того, ацетил-CoA может накапливаться внутри митохондриального матрикса при дефиците его ферментов [12, 69]. В этом случае трансформация ацетил-CoA в соответствующие ацилкарнитины позволяет вывести избыток ацильных остатков

из митохондрий в цитозоль [71]. В отличие от соответствующих производных ацетил-СоА, ацилкарнитины, в особенности короткоцепочечные, способны диффундировать через клеточные мембраны и могут быть элиминированы в мочу [84].

4) Анаболические функции.

Анаболические функции L-карнитина осуществляются путем участия в метаболизме фосфолипидов за счет поддержания оптимального соотношения ацетил-СоА / CoASH [69, 84].

5) Коррекция процессов апоптоза.

Участие L-карнитина как в энергетическом метаболизме, так и в метаболизме фосфолипидов указывает на важнейшую роль этого соединения в поддержании жизнеспособности клетки. В ряде исследований было установлено, что L-карнитин в различных биологических системах оказывает защитное действие при апоптозе [155, 369]. В этот процесс включены различные группы веществ, в частности церамиды – мощные эндогенные промоторы клеточного апоптоза и аспартатспецифические цистеиновые протеазы, называемые каспазами, являющиеся ключевыми медиаторами апоптоза. Протективные свойства L-карнитина при апоптозе обусловлены как ингибированием синтеза церамидов, так и активностью каспаз, и, вероятно, не связаны с функционированием карнитиновых трансфераз. Экспериментально было показано, что введение карнитина в кардиомиоциты, в которых апоптоз был вызван действием доксорубина, снижает внутриклеточный уровень церамида [12, 69, 155]. Ингибирование L-карнитином образования церамидов происходит, по-видимому, в результате действия двух различных механизмов. Так, отвлечение пальмитоил-СоА от синтеза церамидов в окислительный метаболизм усиливает ингибиторный эффект L-карнитина на кислую сфингомиелиназу, которая генерирует образование церамидов в ответ на множественные причины апоптоза. Кроме того, показано, что L-карнитин ингибирует активность каспаз-3 и каспаз-8 [369].

6) Нейропротективный эффект.

Нейрозащитное действие L-карнитина было выявлено у крыс на модели митохондриальных нарушений, вызванных 3-нитропропионовой кислотой [524, 659]. Ранее было продемонстрировано, что данное соединение является мощным митохондриальным токсином, который вызывает снижение нейронального уровня АТФ через ингибирование сукцинатдегидрогеназы комплекса II митохондриальной транспортной цепи электронов [312, 344]. Предварительный прием L-карнитина крысами полностью предотвращал снижение температуры мозга, вызванное введением 3-нитропропионовой кислоты. Защитный эффект L-карнитина, по-видимому, обусловлен его митохондриотропными свойствами.

Мельдоний – метаболическое средство, воздействующее на различные уровни метаболических процессов клеток, подвергшихся гипоксически-ишемическому повреждению.

Изначально соединение было описано в виде цвиттер-иона (дигидрата), имеющего положительный заряд на гидразиновом фрагменте и отрицательный на карбоксилатной группе [8]. В таком виде оно кристаллизуется из этанола и имеет температуру плавления 254–256 °С, очень хорошо растворимо в воде, хорошо растворимо в метаноле и этаноле.

В ядерно-магнитном резонансном спектре на ядрах водорода наблюдаются два сигнала с химическими сдвигами в 3,11 мд (миллионных долей), (принадлежит триплету CH₂) и 3,30 мд (принадлежит синглету CH₃) (в источнике [145] указаны значения в устаревших единицах временного химического сдвига: 6,89 мд и 6,70 мд соответственно).

Согласно исследованиям, [160] метод синтеза мельдония в цвиттер-ионной форме заключается в пропускании соответствующего сложного эфира через колонку с сильноосновной анионообменной смолой. Природа аниона X не влияет на эффективность синтеза, а в качестве исходных соединений используются метиловый, этиловый, изопропиловый и другие низшие сложные эфиры. При прохождении вещества через колонку происходит одновременный гидролиз сложноэфирной группы и обмен аниона на гидроксид-ион. Растворителем для

синтеза может служить вода или полярный органический растворитель, например, спирт.

Дальнейшие исследования связаны с тем, что цвиттер-ионная форма соединения имеет несколько недостатков. Она обладает высокой гигроскопичностью: при 100 % влажности мельдоний поглощает воду массой 10 % от собственной массы и превращается в сироп. Также соединение имеет быстрое время полувыведения из организма (4–10 часов), из-за чего при терапии его необходимо применять 2–4 раза в день. Кроме того, вещество неустойчиво к нагреванию. Уже при нагревании до 40–45 °C оно начинает терять кристаллизационную воду, а при дальнейшем нагревании приобретает цвет и неприятный запах [314].

Было выяснено, что большинство солевых форм мельдония по фармакокинетическим свойствам не отличается от свойств цвиттер-ионного мельдония (обычно это правило выполняется для всех растворимых пар цвиттер-ион-солей). Однако оказалось, что в случае мельдония соли некоторых многоосновных кислот также были растворимы в воде, однако демонстрировали особенные фармакокинетические и фармакодинамические свойства. Так, более подходящими оказались кислые соли фумаровой и малеиновой кислот, дигидрофосфат, кислая соль щавелевой кислоты, моно- или дизамещенная соль слизевой кислоты, соли памоевой и оротовой кислот [314].

В организме человека карнитин синтезируется из γ -бутиробетаина. Мельдоний является структурным аналогом γ -бутиробетаина, и поэтому может ингибировать фермент γ -бутиробетаингидроксилазу, ответственный за синтез карнитина. Мельдоний также снижает абсорбцию экзогенного карнитина в тонкой кишке (из пищи, напитков и т. п.) благодаря конкурентному воздействию на специфический белок-транспортер OCTN2 [8, 145, 160]. Как следствие, в организме уменьшается концентрация карнитина и замедляется процесс переноса жирных кислот через митохондриальные мембраны клеток сердца (карнитин выступает в данном процессе как переносчик жирных кислот). Такое замедление очень важно в период кислородной недостаточности, поскольку при нормальном

поступлении жирных кислот в сердце и недостатке кислорода происходит неполное окисление жирных кислот. При этом накапливаются промежуточные продукты, оказывающие негативное влияние на ткани сердца [145, 160].

Одновременно с замедлением метаболизма жирных кислот увеличивается скорость метаболизма углеводов (гликолиза), при котором наблюдается цитозащитный эффект и более эффективное образование АТФ, поскольку при окислении углеводов затрачивается меньше кислорода в расчете на одну молекулу АТФ, чем при окислении жирных кислот. Более того, мельдоний сам по себе способствует активации гликолиза, усиливая экспрессию гексокиназы, катализирующей превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат [80, 92].

Мельдоний повышает работоспособность, уменьшает симптомы психического и физического перенапряжения, способствует повышению выносливости [18].

Препарат всасывается из ЖКТ. Его биодоступность составляет около 78 %, а максимальная концентрация достигается через 1–2 часа. В организме он превращается в два основных метаболита, которые выводятся через почки с периодом полувыведения от 3 до 6 часов [8, 145].

Никотинамид. Витамин РР (витамин В5, никотиновая кислота, никотинамид, ниацин).

Почти весь имеющийся в клетках и жидких средах организма витамин РР представлен в виде никотинамида, включенного в состав коферментов – НАД и НАДФ [448].

Поэтому значение ниацина определяется ролью этих коферментов, которая является чрезвычайно многогранной [448, 601]:

1. НАД – кофермент дегидрогеназ, участвующих в реакциях окисления глюкозы, жирных кислот, глицерола, аминокислот; является коферментом дегидрогеназ цикла Кребса (исключая сукцинатдегидрогеназу). В этих реакциях кофермент выполняет функцию промежуточного акцептора электронов и протонов.

2. НАД – переносчик протонов и электронов в дыхательной цепи митохондрий (от окисляемого субстрата к первому комплексу цепи тканевого дыхания).

3. НАД – субстрат ДНК-лигазной реакции при синтезе и репарации ДНК, а также субстрат для синтеза поли-АДФ-рибозы в поли-АДФ-рибозилирование белков хроматина.

4. НАДФН – донор водорода в реакциях синтеза жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов и некоторых других соединений.

5. НАДФН – компонент монооксигеназной цепи микросомного окисления, выполняющей функцию детоксикации антибиотиков и других чужеродных веществ.

6. НАД и НАДФ – аллостерические регуляторы ферментов энергетического обмена, в частности, ферментов цикла Кребса, а также реакций новообразования глюкозы (глюконеогенеза). Никотинамид и N-метилникотинамид (метаболит никотинамида) являются участниками процесса метилирования т-РНК и белков. Рибофлавин является биологически активным веществом, играющим важную роль в поддержании здоровья человека.

Рибофлавин (витамин В2). Рибофлавин является биологически активным веществом, играющим важную роль в поддержании здоровья человека.

Биологическая роль рибофлавина определяется вхождением его производных флавиномононуклеотида (ФМН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД) в состав большого числа важнейших окислительно-восстановительных ферментов в качестве коферментов.

Роль этих коферментов заключается в следующем [644, 650]:

1. ФМН и ФАД – коферменты оксидаз, переносящих электроны и H^+ с окисляемого субстрата на кислород. Таковыми являются ферменты, участвующие в распаде аминокислот (оксидазы D- и L-аминокислот), нуклеотидов (ксантиноксидаза), биогенных аминов (моно- и диаминооксидазы) и др.

2. ФМН и ФАД – промежуточные переносчики электронов и протонов в дыхательной цепи: ФМН входит в состав I-го комплекса цепи тканевого дыхания, ФАД – в состав II-го комплекса.

3. ФАД – кофермент пируват- и α -кетоглутаратдегидрогеназных комплексов (наряду с ТПФ и другими коферментами ФАД осуществляет окислительное декарбоксилирование соответствующих кетокислот), а также единственный кофермент сукцинатдегидрогеназы (фермента цикла Кребса).

4. ФАД – участник реакций окисления жирных кислот в митохондриях (он является коферментом ацетил-КоА-дегидрогеназы). Цианокобаламин является универсальным донатором метила, оказывающего регулирующее влияние на образование холина, сфингомиелина, ацетилхолина и ряд других нейротрансмиттеров.

Витамин В1 играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене, а также в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах. Защищает мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления [200].

Тиамин был первым витамином, выделенным в кристаллическом виде К. Функом в 1912 г. [201]. Позже был осуществлен его химический синтез [336]. Свое название – тиамин – этот витамин получил из-за наличия в составе его молекулы атома серы и аминогруппы [366]. Тиамин состоит из двух гетероциклических колец – аминопиримидинового и тиазолового [606]. Последнее содержит каталитически активную функциональную группу – карбанион (относительно кислый углерод между серой и азотом). Тиамин хорошо сохраняется в кислой среде и выдерживает нагревание до высокой температуры [200, 336]. В щелочной среде, например, при выпечке теста с добавлением соды или карбоната аммония, он быстро разрушается [366, 606]. В ЖКТ различные формы витамина гидролизуются с образованием свободного тиамина. Большая часть его всасывается в тонком кишечнике с помощью специфического механизма активного транспорта, остальное количество расщепляется тиаминазой кишечных бактерий. С током крови всосавшийся тиамин попадает вначале в

печень, где фосфорилируется тиаминпирофосфокиназой, а затем переносится в другие органы и ткани. Существует мнение, что основной транспортной формой тиамин является ТМФ [201, 606]. Витамин В1 присутствует в различных органах и тканях как в форме свободного тиамин, так и в форме его фосфорных эфиров: тиаминмонофосфата (ТМФ), тиаминдифосфата (ТДФ, синонимы: тиаминпирофосфат, ТПФ, кокарбоксилаза) и тиаминтрифосфата (ТТФ) [366]. Тиамин кокарбоксилаза ТТФ – синтезируется в митохондриях с помощью фермента ТПФ-АТФ-фосфотрансферазы: трансфераза ТПФ + АТФ ТДФ + АМФ. Основной коферментной формой (60–80 % от общего внутриклеточного содержания) является ТПФ. ТТФ играет важную роль в метаболизме нервной ткани [366, 606]. Помимо участия в ферментативных реакциях, витамин В1 принимает участие в синтезе ацетилхолина, катализируя в пируватдегидрогеназной реакции образование ацетил-КоА – субстрата ацетилирования холина [200, 201].

Тиоктовая кислота. Основная функция липоевой кислоты (α -ЛК) – прямое участие в углеводном обмене, а именно в аэробном метаболизме продукта гликолиза – пирувата. α -ЛК является коферментом в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты до ацетил-КоА и α -кетоглутарата до сукцинил-КоА (в цикле Кребса) [68]. Облегчая таким образом превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим декарбоксилированием последней, α -ЛК способствует ликвидации метаболического ацидоза. α -ЛК играет важную роль в липидном обмене, обладает положительным липотропным действием, облегчая перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А (КоА) [136]. α -ЛК сдвигает спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, понижает содержание холестерина и насыщенных жирных кислот в крови, предотвращая развитие атеросклероза. α -ЛК может существовать в окисленной ($-S-S-$) и восстановленной ($-SH-$) формах, благодаря чему реализуются её коферментные и антиоксидантные функции [136]. Восстановленная форма, дигидролипоевая

кислота (ДГЛК), служит донором электронов для восстановления других антиоксидантов (витамина С, витамина Е и глутатиона), а в условиях массивного окисления мембран ДГЛК осуществляет рецикл витамина Е при его истощении.

α -ЛК повышает интра- и экстрацеллюлярный уровни глутатиона в Т-клеточных культурах, эритроцитах человека, глиальных клетках и лимфоцитах периферической крови [68]. α -ЛК и ДГЛК захватывают свободные радикалы: эффективно нейтрализуют пероксильный и гидроксильный радикалы, а также радикал кислорода. Более того, α -ЛК образует комплексы с марганцем, цинком, кадмием, свинцом, кобальтом, никелем и железом, выводит из тканей ртуть, медь и мышьяк [68, 136].

Убихинон. Коэнзим Q10 является витаминоподобным веществом и синтезируется в организме из аминокислоты тирозин при участии витаминов В2, В3, В6, В12, С, фолиевой и пантотеновой кислот, а также ряда микроэлементов [8]. Это сложный многоступенчатый процесс, регулируемый несколькими ферментативными системами. При дефиците витаминов и микроэлементов, при нарушениях со стороны регулирующих ферментных систем даже вне какой-либо патологии эндогенный биосинтез коэнзима Q10 не обеспечивает потребностей организма [55, 56]. Внутри клеток убихинон локализован в основном в митохондриях и представляет собой небольшую гидрофобную молекулу, растворенную в липидном бислое [312, 413, 524]. Наибольшее его количество находится в митохондриях клеток таких энергопотребляющих органов, как сердце, печень, почки, поджелудочная железа [659]. Убихинон способен отдать или принять как один, так и два электрона и временно захватывает из среды протон при переносе каждого электрона. Когда хинон отдает свои электроны последующему переносчику, протоны высвобождаются. Эта способность определяет важнейшую функцию убихинона – коферментную [64, 65]. Ферментные комплексы дыхательной цепи, осуществляющие перенос электронов к молекуле кислорода, являются важнейшей специфической составляющей внутренней мембраны митохондрий. Выделяют 5 основных ферментных комплексов:

- I комплекс – НАДФ; коэнзим Q-редуктаза;
- II комплекс – сукцинаткоэнзим Q-редуктаза;
- III комплекс – коэнзим Q-цитохром C1-редуктаза;
- IV комплекс – цитохромоксидаза;
- V комплекс – АТФ-синтетаза.

Патология этих комплексов возникает вследствие мутации митохондриальной или ядерной ДНК. Являясь обязательным компонентом дыхательной цепи, коэнзим Q10 осуществляет в митохондриях перенос электронов от мембранных дегидрогеназ (в частности, НАДН-дегидрогеназы дыхательной цепи, сукцинатдегидрогеназы и др.) на цитохромы. Таким образом, в отличие от никотинамидных коферментов, участвующих в транспорте электронов и водорода между водорастворимыми ферментами, коэнзим Q10 благодаря своей растворимости в жирах осуществляет такой перенос в гидрофобной митохондриальной мембране [77].

Не менее важной является другая функция убихинона – антиоксидантная. Накапливается все больше данных о том, что убихинон является одним из наиболее важных антиоксидантов, поскольку он вырабатывается в самом организме. Еще одной принципиальной особенностью коэнзима Q10 является способность постоянно и самостоятельно восстанавливать свою антиоксидантную активность, т.е. из окисленной формы (убихинол Q10) переходит в восстановленную форму (убихинон Q10) [56, 152]. Поэтому отношение убихинол Q10 / убихинон Q10 может рассматриваться как один из важных показателей состояния антиоксидантной системы организма. В качестве антиоксиданта коэнзим Q10 превосходит все остальные естественные антиоксиданты, и поэтому считается наиболее перспективным для применения в клинической практике [64, 65, 77].

Реализация антиоксидантной и коферментной функций коэнзима Q10 определяет его важное, а иногда и ключевое значение в повышении сократительной способности миокарда и поперечнополосатой мускулатуры; повышении толерантности к физической нагрузке, иммуномодуляции [8, 65].

Цианокобаламин. Витамин В12 является универсальным донатором метила, оказывающего регулирующее влияние на образование холина, сфингомиелина, ацетилхолина и ряд других нейротрансмиттеров [644].

Структура витамина В12 отличается от строения всех других витаминов своей сложностью и наличием в его молекуле иона металла – кобальта. Кобальт связан координационной связью с 4 атомами азота, входящими в состав порфириноподобной структуры (называемой корриновым ядром), и с атомом азота 5,6-диметилбензимидазола. Кобальтсодержащее ядро молекулы представляет собой плоскостную структуру с перпендикулярно расположенным к ней нуклеотидом. Последний, помимо 5,6-диметилбензимидазола, содержит рибозу и фосфорную кислоту (циановая группа, связанная с кобальтом, присутствует только в очищенных препаратах витамина, в клетке она замещается водой или гидроксильной группой). Из-за присутствия в молекуле витамина кобальта и амидного азота это соединение получило название «кобаламин». Цианокобаламин, используемый в медицинской практике, в эритроцитах превращается в оксикобаламин, являющийся транспортной формой витамина [650]. Транспорт оксикобаламина кровью осуществляется двумя специфическими белками: транскобаламином I (α -глобулин с молекулярной массой около 120 000) и транскобаламином II (β -глобулин с молекулярной массой 35 000). Второй из этих белков в транспорте витамина играет главную роль, а транскобаламин I служит своеобразным циркулирующим депо витамина. В печени и почках оксикобаламин превращается в свои коферментные формы: метилкобаламин (метил-В12) и дезоксиаденозинкобаламин (дезоксиаденозин-В12). Коферменты с током крови разносятся по всем тканям организма. Из организма витамин выводится с мочой.

К настоящему времени известно приблизительно 15 различных В12-регулируемых реакций, но только две из них протекают в клетках млекопитающих [644, 650]: синтез метионина из гомоцистеина (явно не удовлетворяющий потребностям организма) и изомеризация D-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА.

Принципиально важными являются индуцированное гомоцистеином гиперкоагуляционное состояние, снижение мощности систем антиоксидантной защиты тканей, активация биосинтеза NO-синтазы. Во второй реакции принимает участие другая коферментная форма витамина – дезоксиаденозин-В12. Кофермент входит в состав метилмалонил-КоА-мутазы. Особенности катализа этого фермента являются образование свободнорадикальных промежуточных продуктов реакции и изменение валентности кобальта. Субстратом для его действия является метилмалонил-КоА, образующийся при карбоксилировании пропионил-КоА. Эта реакция является весьма важной в метаболизме пропионовой кислоты (точнее, пропионил-SКоА), которая образуется при окислении жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, боковой цепи холестерина, при окислительном распаде аминокислот: изолейцина, метионина и серина [650].

Цитиколин, известный также как цитидин-5'-дифосфохолин, представляет собой монопнуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. Цитиколин является сложной органической молекулой, представляющей собой промежуточное звено биосинтеза фосфолипидов клеточной мембраны [102]. Фосфолипиды являются важными составляющими клеточных мембран и необходимы для поддержания гомеостаза, активности связанных с мембраной ферментов, соединения рецепторов и внутриклеточной сигнализации и проведения нервных импульсов [344]. Главными представителями фосфолипидов у человека являются фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозитол и сфингомиелин [524]. Синтез 80 % фосфолипидов, содержащихся в центральной нервной системе, можно контролировать за счет изменения концентрации цитиколина [66]. Экзогенно введенный цитиколин усиливает быструю регенерацию поврежденной клеточной поверхности и митохондриальных мембран и поддержание клеточной целостности и биоэнергетической емкости [102]. Цитиколин снижает содержание фосфолипаз, что предотвращает апоптотическую и некротическую гибель клеток [137]. Эндогенный синтез цитиколина — это ограниченный по скорости этап синтеза фосфатидилхолина (основного мембранного липида) из холина. Экзогенный

холин экономит системные запасы холина и тормозит распад мембранных фосфолипидов [66, 102]. Фармакологическое действие цитиколина не ограничивается рамками фосфолипидного обмена [137]. Являясь нормальным клеточным метаболитом и промежуточной субстанцией синтеза фосфатидилхолина, цитиколин обладает антиоксидантными, мембраностабилизирующими свойствами, нормализуя энергетику митохондрий и восстанавливая функционирование Na^+ , K^+ -АТФазы. На основании многочисленных экспериментальных исследований было установлено, что нейропротективный эффект цитиколина обусловлен поддержанием уровня кардиолипина (ключевой компонент внутреннего слоя мембраны митохондрий) и сфингомиелина; поддержанием содержания арахидоновой кислоты в фосфатидилхолине и фосфатидилэтаноламине; частичным восстановлением уровня фосфатидилхолина; стимуляцией синтеза глутатиона и активности глутатионредуктазы; торможением пероксидного окисления липидов [66, 102, 137]. Доклинические исследования продемонстрировали, что цитиколин подавляет экспрессию белков, участвующих в развитии апоптоза после ишемии [137]. Цитиколин также служит источником холина, участвующего в синтезе нейромедиатора ацетилхолина [102]. Цитиколин увеличивает синтез допамина, вероятно, за счет усиления активности тирозингидроксилазы, тормозящей обратный захват допамина в нервные окончания [102, 137].

Препарат с содержанием цитруллина малат представляет синергидную комбинацию двух естественных метаболитов организма, оказывающих воздействие на основу метаболических изменений при астеническом синдроме: малата (яблочная кислота в цитратном цикле лимонной кислоты Кребса) и цитруллина (детоксикация аммиака, образующегося в процессе распада белков в орнитиновом цикле) [37]. Аминокислота L-цитруллин (от лат. «citrullus», арбуз) – промежуточный продукт в цикле мочевины и биосинтетический предшественник аргинина, из которого синтезируется оксид азота (NO). Концентрация цитруллина в плазме крови является биомаркером обезвреживания азотистых оснований, биосинтеза оксида азота [28]. Основным механизмом действия цитруллина

является активное участие молекулы в цикле мочевины, что способствует более интенсивной переработке и элиминации продуктов обезвреживания мочевины. Биосинтез аргинина из цитруллина является важным механизмом осуществления антиатерогенного и вазодилаторного эффектов цитруллина (т.к. вазодилатор оксид азота синтезируется в организме именно из аргинина) [60]. Малат-анион в составе цитруллина малата не только повышает всасывание молекул цитруллина в ЖКТ и всасывание бикарбонат-аниона в почках [28], но и является промежуточным продуктом цикла Кребса. Детоксикационные эффекты цитруллина малата по отношению к циклу обезвреживания мочевины защищают организм от ацидоза и отравления продуктами обезвреживания мочевины. Воздействие цитруллина малата также восстанавливает кислотно-щелочной баланс (преодоление ацидоза за счет «подщелачивания» плазмы крови), повышает уровень нейтрализации мочевины, повышает уровень аргинина [60]. Нейропротекторные эффекты цитруллина связаны с тем, что производимый из цитруллина NO совместно с нейротрофическим фактором мозга регулирует дифференцировку нейронов [28, 37]. Молекула цитруллина может ингибировать транспортеры обратного захвата дофамина и серотонина, тем самым повышая уровни дофамина и серотонина [37, 60]. Имеющиеся данные фундаментальных и клинических исследований указывают на перспективность использования цитруллина малата для ускорения детоксикации организма от продуктов обезвреживания мочевины, поддержки функции мышц, улучшения вазодилатации, защиты эндотелия сосудов, поддержки энергетической функции митохондрий [28, 60].

Янтарная (сукциновая) кислота ($\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$) относится к группе двухосновных предельных карбоновых кислот. Концентрация янтарной кислоты в тканях составляет 500–800 мкмоль/л, а ее содержание в плазме крови значительно меньше и в физиологических условиях находится в пределах 2–20 мкмоль/л [21, 120]. Впервые исследование содержания янтарной кислоты в организме человека было произведено Робертом Кохом в 1865 году, во время его обучения на медицинском факультете Геттингенского университета [120].

Янтарная кислота (ЯК) является малотоксичным соединением и не оказывает мутагенного и тератогенного действия [8]. ЯК и ее соли (сукцинаты) представляют собой универсальный внутриклеточный метаболит, широко участвующий в обменных реакциях в организме. Значимость ЯК в клеточном обмене обусловлена ее участием в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) и процессах окислительного фосфорилирования. Цикл Кребса – общий заключительный этап метаболизма углеводов, липидов и белков, в ходе которого осуществляется катаболизм ацетильных групп, находящихся в составе ацетилкофермента А (ацетил-КоА) [21]. Атомы водорода, высвобождающиеся в окислительно-восстановительных реакциях, доставляются в цепь переноса электронов при участии НАД- и ФАД-зависимых дегидрогеназ, в результате чего происходит образование 12 высокоэнергетических фосфатных связей: синтез 12 молекул АТФ из АДФ. Окисление ацетильного остатка происходит в несколько стадий, образующих циклический процесс из 8 основных этапов [8, 21, 120]:

1. Конденсация ацетил-КоА и оксалоацетата с образованием цитрата.
2. Превращение цитрата в изоцитрат.
3. Превращение изоцитрата в α -кетоглутарат.
4. Окислительное декарбоксилирование α -кетоглутарата с образованием сукцинил-КоА–тиоэфира, содержащего высокоэнергетическую фосфатную связь.
5. Превращение сукцинил-КоА в сукцинат. Эту реакцию катализирует фермент сукцинаттиокиназа. Это единственная стадия ЦТК, в ходе которой генерируется высокоэнергетическая фосфатная связь на субстратном уровне. В митохондриях разрыв тиоэфирной связи сукцинил-КоА сопряжен с реакцией фосфорилирования гуанозиндифосфата (ГДФ) до гуанозинтрифосфата (ГТФ). С молекулы ГТФ концевая фосфатная группа может переноситься на молекулу аденозиндифосфата с образованием АТФ; эту обратимую реакцию катализирует фермент нуклеозиддифосфаткиназа.
6. Дегидрогенирование сукцината. Образовавшийся на предыдущем этапе сукцинат превращается в фумарат под действием фермента сукцинатдегидрогеназы. Это единственная дегидрогеназная реакция цикла

Кребса, в ходе которой осуществляется прямой перенос водорода с субстрата на флавопротеин без участия НАД⁺.

7. Образование малата из фумарата.

8. Превращение малата в оксалоацетат.

ЯК является продуктом пятой и субстратом шестой реакции ЦТК. Окисление ЯК в шестой реакции цикла Кребса осуществляется с помощью специфического фермента – сукцинатдегидрогеназы, локализованного на внутренней поверхности внутренней мембраны митохондрий, характерной особенностью которого является независимость его активности от соотношения окисленной и восстановленной форм НАДН / НАД⁺, что позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию митохондрий в условиях гипоксии при нарушении НАД-зависимого дыхания клеток.

Завершая главу, посвященную актуальным проблемам СМА, следует отметить значительный прогресс в изучении молекулярно-генетических основ СМА, существенно повысивший диагностические возможности этого заболевания, послуживший платформой для разработки инновационных терапевтических подходов, модулирующих генетический дефект. Тем не менее, существует большая гетерогенность ответа на доступные методы лечения, начиная от отсутствия ответа до впечатляющих результатов. Ведущим прогностически благоприятным фактором, определяющим эффективность терапии, является назначение лечения на стадии ранних клинических проявлениях заболевания. В научных исследованиях последних лет получены убедительные доказательства клинической эффективности оценочных шкал функциональных возможностей и мышечной силы, проводимых как в амбулаторно-поликлинических условиях, так и на госпитальном этапе. Вместе с тем в научной литературе ограничено представлена информация о двигательной функции и топики-этиологическом паттерне миогенного поражения с учетом приоритетов фенотипического диагноза в различных возрастных группах. Согласно современной концепции, главной задачей диагностического этапа СМА

является возможность выявления симптомов заболевания на доклиническом уровне патофизиологических нарушений моторной интеграции. Тем не менее одним из наименее изученных вопросов СМА остается раздел патофизиологических механизмов сопутствующего поражения моторной интеграции, в частности миогенное и неврогенное нарушения, включая их клинические последствия. В этой связи усовершенствование функциональных диагностических методик, прежде всего электронейромиографических, которые позволяли бы обнаружить нарушения двигательных единиц до клинических проявлений, представляется чрезвычайно важной задачей.

Многофакторность развития и прогрессирования СМА неоднократно продемонстрирована в научных исследованиях и положена в основу концепции ведения пациентов со СМА. В то же время остается достаточно вопросов, касающихся персонифицированных подходов к терапии СМА и критериев ее эффективности. До настоящего времени не существует четких представлений, в какой степени сопряженные нарушения нейромышечного аппарата могут приводить к формированию костно-суставной патологии, включая сколиотические деформации и неврогенные контрактуры. Отсутствуют сведения о потенциальных предикторах ускоренного прогрессирования патологического процесса, способах его терапевтической коррекции и маркерах, позволяющих оценивать эффективность лечения, что чрезвычайно важно в условиях значительного распространения коморбидности.

Широкое применение находит паллиативное лечение. Вместе с тем методы курации не всегда являются эффективными. С одной стороны, современные подходы к лечению основываются лишь на симптоматической коррекции двигательных нарушений, возникающих по мере прогрессирования процесса, а не их предупреждении или замедлении. С другой стороны, при назначении подобного рода лечения в реальной практике врачи нередко опираются на собственный опыт и интуицию в ведении пациентов, не располагая достаточной доказательной базой.

Анализируя сложившуюся ситуацию, разработка новой концепции ведения детей со СМА, проведение сравнительных исследований для подтверждения преимущественного применения проактивного и поэтапного подхода вместо широко используемой рутинной практики симптоматической коррекции имеют первостепенное и решающее значение с позиции изменения клинического течения заболевания, что и определило актуальность данного исследования.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация исследования

Дизайн работы построен на основе проспективного когортного исследования, проведенного на базе Республиканского клинического центра нейрореабилитации (Донецкая Народная Республика), который является государственной структурой и занимается реабилитацией детей с органической патологией нервной системы более 30 лет. Сплошное проспективное исследование всех госпитализированных пациентов в отделение нейрореабилитации за 15 лет наблюдения включало 95 детей (66 мальчиков и 29 девочек) с генетически подтвержденным диагнозом проксимальной СМА, проживающих в Донецкой области и других регионах Украины, а также стран ближнего зарубежья. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Республиканского клинического центра нейрореабилитации (Протокол № 3-9/19 от 13.04.2011 г.). Родители или законные представители пациентов были ознакомлены и информированы о целях, характере, диагностических и лечебных процедурах, а также о возможных неблагоприятных эффектах лечения и дали добровольное информированное согласие. Условием прекращения исследования являлся добровольный отказ родителей или законных представителей ребенка от участия в исследовании, несоблюдение рекомендаций медицинских работников, бесконтрольное самолечение, несогласованный с врачом прием лекарственных средств.

Длительность наблюдения составила $5,3 \pm 0,4$ года.

Возраст детей на начало исследования составил $2,64 \pm 1,48$ года.

На момент начала исследования был зафиксирован следующий возрастной диапазон: детей от 1 года до 3 лет было в 2,5 раза больше, чем детей старше 3 лет (Рисунок 2.1).

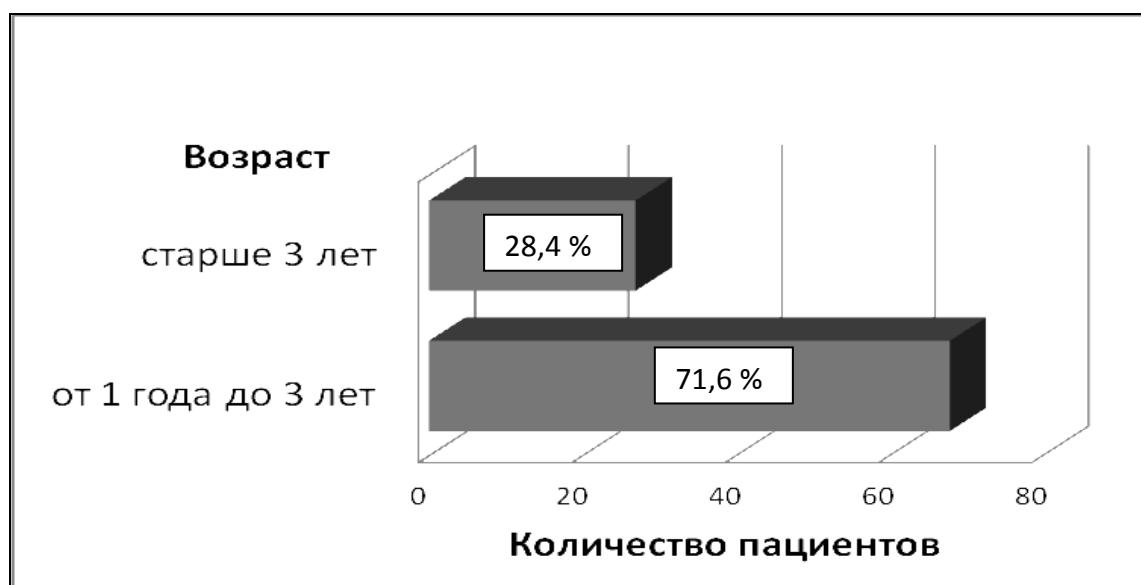


Рисунок 2.1 – Возрастной состав детей со СМА, принявших участие в исследовании

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 1 до 5 лет, генетически установленная форма проксимальной СМА, соответствие клиническому фенотипу СМА 2 типа и СМА 3 типа.

Критериями исключения были наличие тяжелой соматической патологии, отказ родителей или законных представителей от исследования.

Согласно консенсусу, достигнутому международными экспертами SMA Europe, Европейским нейромышечным консорциумом [207, 310, 583, 655], диагноз СМА основывался на типичных клинических симптомах, данных ЭНМГ и обязательно подтверждался результатами молекулярно-генетического исследования, включающего изучение локуса короткого плеча 5 хромосомы SMN-гена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Медико-генетический научный центр» (г. Москва), Медико-генетическом центре

«Геномед» (г. Ростов-на-Дону), Институте молекулярной биологии и генетики Национальной академии наук Украины (г. Киев). Руководствуясь современными рекомендациями по формированию структурированной основы генофенотипического диагноза, у пациентов проводился подсчет количества копий SMN2 [643, 645].

Наибольшие различия между исследуемыми группами выявлены при изучении вида генетической мутации. Генотип 0/SMN1, свидетельствующий о делеции на одной аллели и внутригенной мутации на другой аллели, идентифицирован у двоих детей со СМА 2 типа. В группе со СМА 3 типа подобной мутации за весь период исследований выявлено не было (Таблица 2.1).

Значительно чаще у пациентов выявлялась гомозиготная делеция (конверсия) экзона 7 и / или 8 экзона SMN1 (генотип 0/0): данный вид мутации у детей группы СМА 2 типа составил 96,3 %, у пациентов со СМА 3 типа – 100 % (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Анализ генетической мутации пациентов со СМА

Вид генетической мутации	Фенотипический вариант СМА		Уровень p
	СМА 2 типа, (n = 54)	СМА 3 типа, (n = 41)	
генотип 0/0	52 (96,3 %)	41 (100,0 %)	0,2130
генотип 0/SMN1	2 (3,7 %)	(0,0 %)	

Представляют интерес полученные результаты генетического анализа родителей пациентов со СМА 2 и 3 типа, у которых превалировала делеция гетерозиготного экзона 7 SMN1, составляя 94,3 % результатов всех исследований. Значительно реже диагностировали цис-конфигурацию, свидетельствующую о наличии двух или более копий 7 экзона на одной хромосоме (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Генетический анализ родителей пациентов со СМА

Количество обследуемых родителей пациентов со СМА	Вариант носительства делеции SMN1	
	Делеция гетерозиготного экзона 7 SMN1	Наличие двух или более копий 7 экзона SMN1 на одной хромосоме (цис-конфигурация)*
122	115 (94,3 %)	7 (5,7 %)

Примечание: * – диагностировано с помощью мультиплексной амплификации зонда.

В рамках молекулярно-генетического исследования ведущие международные эксперты предусматривают изучение числа копий SMN2 как надежного биомаркера более точного определения фенотипа СМА [13–15, 184, 269, 501, 610, 643]. При изучении количества копий SMN2 в группе со СМА 2 типа выявлено преобладание пациентов с 3 копиями, их число составило 46 (85,2 %) пациентов, значительно реже были представлены группы детей с 4 копиями – 5 (10,9 %) и 2 копиями – 3 (3,9 %). В группе со СМА 3 типа детей с 4 копиями SMN2 в 1,73 раза больше, чем пациентов с 3 копиями SMN2. Обращает на себя внимание отсутствие в группе со СМА 3 типа детей с 2 копиями SMN2. Полученные результаты подсчета генов соответствовали многочисленным экспериментальным исследованиям [184, 501, 643] (Таблица 2.3).

Полученные данные молекулярно-генетических исследований у детей и их родителей не только существенно усилили формирование достоверного диагноза, но и обеспечили подоснову в понимании молекулярных и биологических основ СМА, включая регуляторные механизмы и пути реализации SMN. Вышеизложенное является потенциальной основой патогенетических подходов лечения и пресимптомной диагностики.

Таблица 2.3 – Количество копий SMN2 у детей со СМА

Тип СМА	Число копий SMN2		
	2	3	4
СМА 2 типа (n = 54)	3 (3,9 %)	46 (85,2 %)	5 (10,9 %)
СМА 3 типа (n = 41)	–	15 (36,6 %)	26 (63,4 %)

Согласно разработанной модели, участники исследования были распределены на 2 группы: основную группу (ОГ) и группу сравнения (ГС). Пациенты ОГ, которая включала 65 детей (68,4 %) в возрасте $2,65 \pm 1,49$ года, регулярно, в установленные временные интервалы ($3,4 \pm 0,6$ месяца) проходили клинико-инструментальное обследование. Концепция лечения пациентов ОГ разрабатывалась согласно принципам персонализированного подхода с применением комплексной дифференцированной терапии на основе выделения ведущего патологического паттерна, определяющего тяжесть двигательных нарушений и уровень функциональных возможностей пациентов.

Детям из ГС (30 пациентов – 31,6 %), возраст которых составил $2,63 \pm 1,48$ года, проводилось лечение на основании федеральных и международных клинических рекомендаций, включающих курсовую симптоматическую терапию в возрастных дозировках (витамины группы В, нейропептиды, соединения, содержащие карнитин, холинотропные средства), массаж, физиотерапию [107, 191, 658], но без учета данных ЭНМГ. Динамику течения патологического процесса также оценивали по результатам клинико-инструментального мониторингирования через временные промежутки, аналогичные ОГ ($3,3 \pm 0,5$ месяца).

Меньший объем выборки в ГС обусловлен интенцией к эффективной помощи большему количеству пациентов ввиду орфанности заболевания.

Согласно клиническим критериям, тщательно собранному анамнезу и с учетом данных генетических исследований по фенотипическому признаку, сравниваемые группы были дифференцированы на СМА 2 и 3 типа [150, 390, 394]. Обращает на себя внимание обнаруженное незначительное преобладание фенотипического варианта СМА 2 типа. Пациентов с этим вариантом больше на 13,6 %, чем детей со СМА 3 типа (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Распределение пациентов сравниваемых групп по фенотипическому признаку

Группа	Фенотипический вариант СМА		χ^2 (p)
	СМА 2 типа, (n = 54)	СМА 3 типа, (n = 41)	
ГС	14 (25,9 %)	16 (39,0 %)	0,95 (0,3293)
ОГ	40 (74,1 %)	25 (61,0 %)	0,35 (0,5534)

Из 68 детей в возрасте от 1 года до 3 лет преобладали пациенты со СМА 2 типа, их было 54 человека, в то время как пациентов со СМА 3 типа оказалось только 14 ($p < 0,0001$). Основная часть детей со СМА 3 типа была в возрасте старше 3 лет – 27 пациентов (Таблица 2.5).

Временной интервал от дебюта СМА до принятия пациента в исследование в ОГ, включая СМА 2 типа (ОГ-2), составил $3,50 \pm 0,64$ мес., СМА 3 типа (ОГ-3) – $6,12 \pm 3,03$ мес., в ГС, включая СМА 2 типа (ГС-2) – $3,86 \pm 0,66$ мес. ($p = 0,7968$), СМА 3 типа (ГС-3) – $6,12 \pm 1,75$ мес. ($p = 0,8517$).

Согласно разработанному дизайну, оценка функциональных возможностей, ЭНМГ и рентгенологических показателей осуществлялась через стандартизованные временные отрезки с контрольными отметками («Исходные данные», «1 год», «3 года», «5 лет»).

Таблица 2.5 – Распределение больных СМА основной группы и группы сравнения по возрасту (n = 95)

Группа	Фенотипический вариант СМА	1–3 года (n = 68)		Старше 3 лет (n = 27)	
		Абс.	%	Абс.	%
ОГ	СМА 2 типа, n = 40	40	58,8	0	0
	СМА 3 типа, n = 25	8	11,8	17	63
ГС	СМА 2 типа, n = 14	14	20,6	0	0
	СМА 3 типа, n = 16	6	8,8	10	37

У всех пациентов были тщательно изучены анамнез, неврологический статус, характер течения заболевания. Акцентировали внимание на уровне функциональных возможностей пациента, оценке преимущественной локализации пораженных мышц, костно-суставных осложнениях.

2.2 Методы клинико-инструментальных исследований

Для осуществления поставленных задач и выполнения цели работы были проведены следующие исследования.

2.2.1 Шкалы для оценки функциональных двигательных возможностей

Анализ двигательных возможностей осуществлялся с помощью верифицированных международных шкал. Дети со СМА в возрасте старше 3 лет

проходили тестирование по валидированной международной шкале оценки функциональных возможностей Хаммерсмит (RHS), включающей 36 пунктов, каждый из которых оценивался в диапазоне от 0 до 2 баллов, где 0 – наименьший уровень функциональных возможностей, 2 – наивысший уровень функциональных возможностей (Приложение Г).

Функциональный уровень пациентов со СМА в возрасте от 1 года до 3 лет оценивался с помощью международной шкалы оценки функциональных возможностей (MHS), модифицированной и адаптированной в Республиканском клиническом центре нейрореабилитации и на кафедре детской и общей неврологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (Свидетельство о рационализаторском предложении № 6368, 2020 г.). Каждый из пунктов шкалы оценивался в диапазоне от 0 до 2 баллов, где 0 – наименьший уровень функциональных возможностей, 2 – наивысший уровень функциональных возможностей. Максимально достижимая оценка – 29 баллов (Приложение Д).

Неуклонное прогрессирование мышечной слабости – один из ведущих симптомов СМА, в этой связи все пациенты со СМА в возрасте от 1 года до 3 лет проходили объективное обследование с применением валидированной шкалы мануального тестирования мышц Хаммерсмит (антигравитационные движения), с оценкой в баллах, где 0 – минимальная оценка, а 15 – максимальная [255, 429, 521, 604]:

- 0) Нет сокращения мышцы.
- 1) Минимальное сокращение мышцы (без движения).
- 2) Минимальный объем движений, без сопротивления гравитации, незначительно превышает минимальное сокращение мышцы.
- 3) Частичный объем движения, без сопротивления гравитации.
- 4) Полный объем движения, без сопротивления гравитации.
- 5) Менее 1/3 объема движения с некоторой долей сопротивления гравитации.

- 6) $1/3$ – $2/3$ объема движения с некоторой долей сопротивления гравитации.
- 7) Полное преодоление гравитации на менее $1/3$ объема движения.
- 8) Полное преодоление гравитации на $1/3$ – $2/3$ объема движения.
- 9) Полное преодоление гравитации на всем объеме движения.
- 10) Полное преодоление гравитации на всем объеме движения и возможность незначительного сопротивления на менее $1/3$ объема движения.
- 11) Полное преодоление гравитации на всем объеме движения и возможность незначительного сопротивления на $1/3$ – $2/3$ объема движения.
- 12) Полное преодоление гравитации на всем объеме движения и возможность незначительного сопротивления на всем объеме движения.
- 13) Полное преодоление гравитации на всем объеме движения и возможность полноценного сопротивления на менее $1/3$ объема движения.
- 14) Полное преодоление гравитации на всем объеме движения и возможность полноценного сопротивления на $1/3$ – $2/3$ объема движения.
- 15) Полное преодоление гравитации на всем объеме движения и возможность полноценного сопротивления на всем объеме движения.

При мануальном тестировании мышц у пациентов старше 3 лет использовалась валидизированная шкала оценки мышечной силы по L. MCPeak (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Международная шкала оценки мышечной силы по L. McPeak (1996) [651]

Балл	Характеристика силы	Соотношение силы пораженной и здоровой стороны	Степень пареза
5	Движение в полном объеме при действии силы тяжести и максимального внешнего противодействия	100 %	Нет
4	Движение в полном объеме при действии силы тяжести и при небольшом внешнем противодействии	75 %	Легкая
3	Движение в полном объеме при действии силы тяжести	50 %	Умеренная
2	Движение в полном объеме в условиях разгрузки (при исключении гравитационных сил и давления)	25 %	Выраженная
1	Ощущение напряжения при попытке произвольного движения (пальпируется сокращение мышцы)	10 %	Грубая
0	Отсутствие признаков движения при попытке произвольного напряжения мышцы	0	Плегия

2.2.2 Электрофизиологические методы

Для диагностики уровня и степени поражения моторной интеграции при СМА пациентам обеих групп проводилось ЭНМГ-исследование на программно-аппаратном комплексе «Нейро-МВП-микро» (Россия), включающем методику игольчатой ЭНМГ с анализом амплитуды и длительности потенциала двигательных единиц (ПДЕ), спонтанной активности: положительных острых волн (ПОВ), потенциалов фибрилляции (ПФ), потенциалов фасцикуляции (ПФЦ); стимуляционную ЭНМГ с исследованием моторного ответа мышцы (М-ответа); поверхностную ЭНМГ с нагрузочными пробами (активные физические упражнения в течение 1–3 минут) с изучением динамики показателей девиации максимальной амплитуды потенциалов (ДМАП) и девиации средней частоты потенциалов (ДСЧП) до и после нагрузочных тестов.

Технические параметры программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП-микро»: количество каналов – 2, частота квантования 200 Гц – 80 кГц, нижняя граница полосы пропускания – 0,1–3000 Гц, верхняя граница полосы пропускания – 10–10000 Гц, амплитуда тока – 0,1–100 мА, длительность стимула – 0,1–5 мс, частота стимуляции – 0,05–50 Гц. Электромагнитная совместимость обеспечивается выполнением требований ГОСТ Р 50267.0.2-2005 (МЭК 601-1-2-2005) и ИЕС 60601-2-1:2001. По безопасности комплекс удовлетворяет требованиям ГОСТ Р 50267.0-92 (МЭК 601-1-88), ИЕС 60601-1:1988+A1:1991+A2:1995, ГОСТ Р МЭК 601-1-1-96, ИЕС 60601-1:2000 и ИЕС 60601-2-40:1998. Электронный блок питается от стабилизированного источника питания компьютера через интерфейс USB, имеет двойную изоляцию и рабочие части типа ВF по ГОСТ Р 50267.0-92 (МЭК 601-1-88) и DIN EN 60601-1:1996.

Стимуляционная ЭНМГ основывалась на регистрации и анализе вызванных электрических ответов мышцы, полученных путем прямой и непрямой электрической стимуляции нерва [31, 82, 83, 192].

Исследование М-ответа выполнялось согласно общепринятым стандартам проведения стимуляционной ЭНМГ [376]. Применялись одноразовые накожные

электроды. Кожа в месте наложения электродов обрабатывалась 70 %-ным этиловым спиртом. Активный электрод накладывался на моторную точку мышцы, референтный – на область сухожилия этой мышцы или на костный выступ, расположенный дистальнее активного электрода. Заземляющий электрод размещался между отводящим и стимулирующим электродами. Импеданс под электродами устанавливался от 5 до 10 кОм.

Стимулирующий биполярный электрод накладывался в проекции нерва, иннервирующего данную мышцу в месте наиболее поверхностного его расположения. При этом катод располагался дистальнее, а анод проксимальнее. Стимуляция проводилась прямоугольными импульсами длительностью от 0,2 мс до 1 мс частотой 1 Гц, постепенно увеличивали силу тока, пока амплитуда получаемого моторного ответа не прекращал нарастать. Для правильной оценки амплитудных и скоростных показателей использовалось супрамаксимальное (на 25–30 % выше максимального) значение стимула.

Анализируемым параметром в исследовании М-ответа являлось изучение его амплитуды (мВ), которая отражала количество и синхронность активации двигательных единиц мышцы. Анализ амплитуды М-ответа осуществлялся по негативному пику. Норма амплитуды составила $> 3,0$ мВ [20, 35, 103].

При выявлении по данным базисной ЭНМГ снижения амплитуды М-ответа на 70 % и более констатировалась аксональная невропатия (Рисунок 2.2).

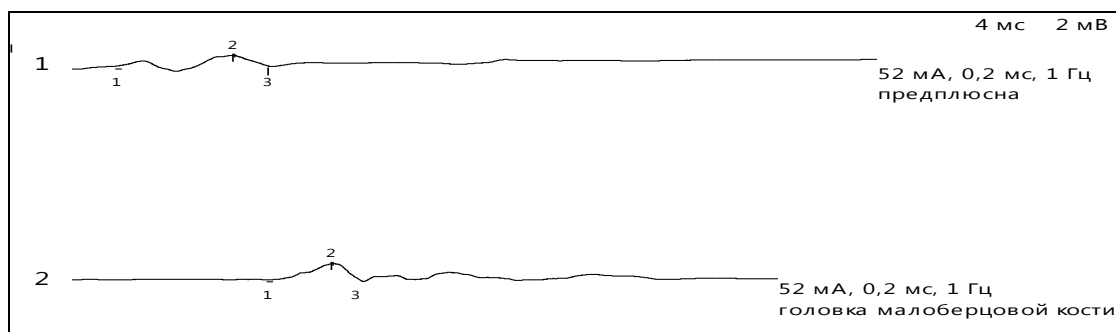


Рисунок 2.2 – Аксональная невропатия пациента С-о, 1 год 1 мес.

Диагноз: СМА 2 типа

Для определения уровня поражения моторной интеграции и степени ее выраженности на различных стадиях заболевания проводилась игольчатая ЭНМГ с применением одноразовых концентрических игольчатых электродов 0,45 x 40 мм. Кожу пациента обрабатывали салфетками «Хосписепт», одноразовый электрод вводился в проекции двигательной точки наиболее доступной для исследования мышцы (*m. tibialis anterior*) с таким расчетом, чтобы игла, миновав кожу, подкожную клетчатку и апоневроз, вошла в мышечную ткань. Регистрация и оценка потенциалов двигательных единиц, спонтанной активности производилась как с помощью визуализирующего устройства, так и акустически с использованием динамиков.

Исследование включало следующие этапы [42, 59, 226, 623].

1) Изучение спонтанной активности в исследуемой мышце. При анализе спонтанной активности оценивались феноменология потенциалов спонтанной активности и количество различной спонтанной активности после каждого изменения положения игольчатого электрода (ожидание проводилось в течение 20-30 секунд).

Акцентировалось внимание на выявлении потенциалов фибрилляции (ПФ): амплитуда 20–200 мкВ, длительность 1–5 мс, частота 1–30 Гц, акустически представляли собой короткий щелчок высокого тона [59, 209]. Серия ПФ воспринималась, как звук «мнущегося целлофана». По форме ПФ представлял собой двух- или трехфазный потенциал с быстрым подъемом и спадом фронтов. При прогрессии патологического процесса увеличивались количество и амплитуда ПФ.

Положительные острые волны (ПОВ): амплитуда 10–1800 мкВ, длительность 1,7–70 мс, частота 1–30 Гц, акустически воспринимались как глухие щелчки или притупленные раскаты [500, 542]. По форме ПОВ представлял собой потенциал, имеющий одну острую позитивную фазу, иногда медленную и плавную негативную волну. При прогрессии аксонопатии нарастало число выявляемых ПОВ и наблюдалось укрупнение ПОВ.

Потенциалы фасцикуляции (ПФЦ): амплитуда 100–2000 мкВ, длительность 5–100 мс, 1 разряд в 1–3 секунды, акустически воспринимались как звук «печатанья по картону» [203, 278, 279]. Оценивалась амплитуда и длительность ПФЦ, варьирующих в широких пределах и совпадающих с динамикой амплитуды и длительности ПДЕ в исследуемой мышце.

2) На следующем этапе пациента просили медленно привести стопу к голени. При недостаточном выполнении инструкций проводилось штриховое раздражение подошвенной поверхности стопы. Затем электрод выводился из глубины мышцы (не выкалывая иглы из кожи) и, изменив его направление, вновь вводился в мышцу. С одной точки получали не менее пяти потенциалов, пригодных для анализа. Таким образом исследовались различные участки и регистрировались различные ПДЕ. Для регистрации набирались от 18 до 23 различных ПДЕ исследуемой мышцы, пригодных для оценки, и производился анализ следующих параметров:

1. Длительность ПДЕ (мс) – параметры средней длительности ПДЕ изучались с использованием таблицы длительности ПДЕ в норме, разработанной Б. М. Гехтом и Л. Ф. Касаткиной [42, 59, 82]. В норме средняя длительность должна укладываться в диапазон от -13% до $+13\%$ от табличных средних показателей [83, 209], а длительность каждого ПДЕ – не более чем $\pm 30\%$ от табличной нормы [226]. Увеличение длительности более 30% трактовалось как нейрональное поражение (Рисунок 2.3).

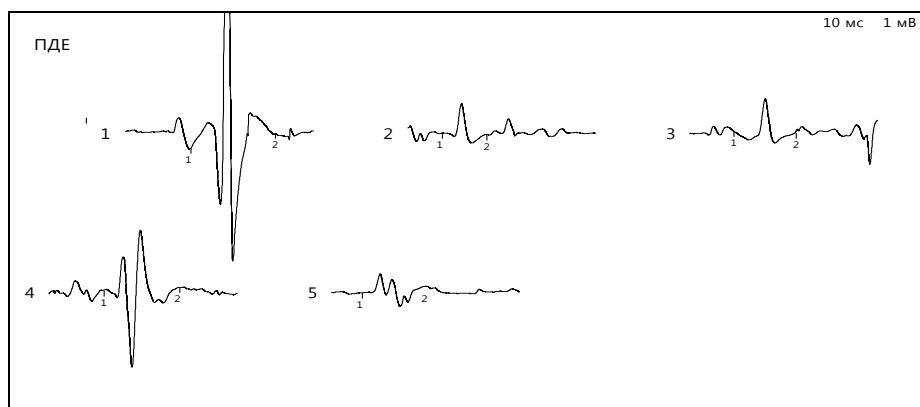


Рисунок 2.3 – Увеличение длительности ПДЕ у пациента Б-а, 11 месяцев.

Диагноз: СМА (генетически подтвержденная), 2 типа

2. Амплитуда ПДЕ (мкВ, мВ) измерялась от пика до пика. Учитывались как амплитуды отдельных 20 ПДЕ, так и средняя амплитуда. В норме, применительно ко всем скелетным мышцам у детей, амплитуда ПДЕ составляет от 100–300 мкВ до 1000 мкВ [59, 533]. Превышение средней амплитуды ПДЕ выше 1000 мкВ считалось патологическим отклонением, отражающим нейропатию [82, 83] (Рисунок 2.4).

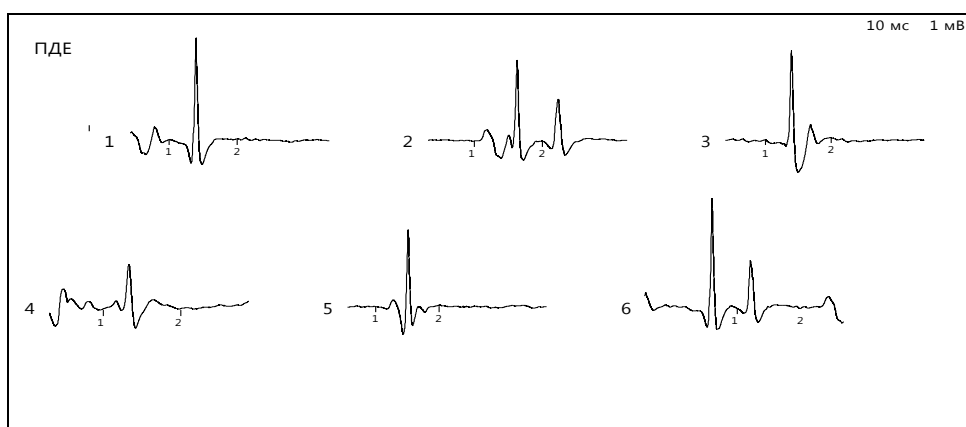


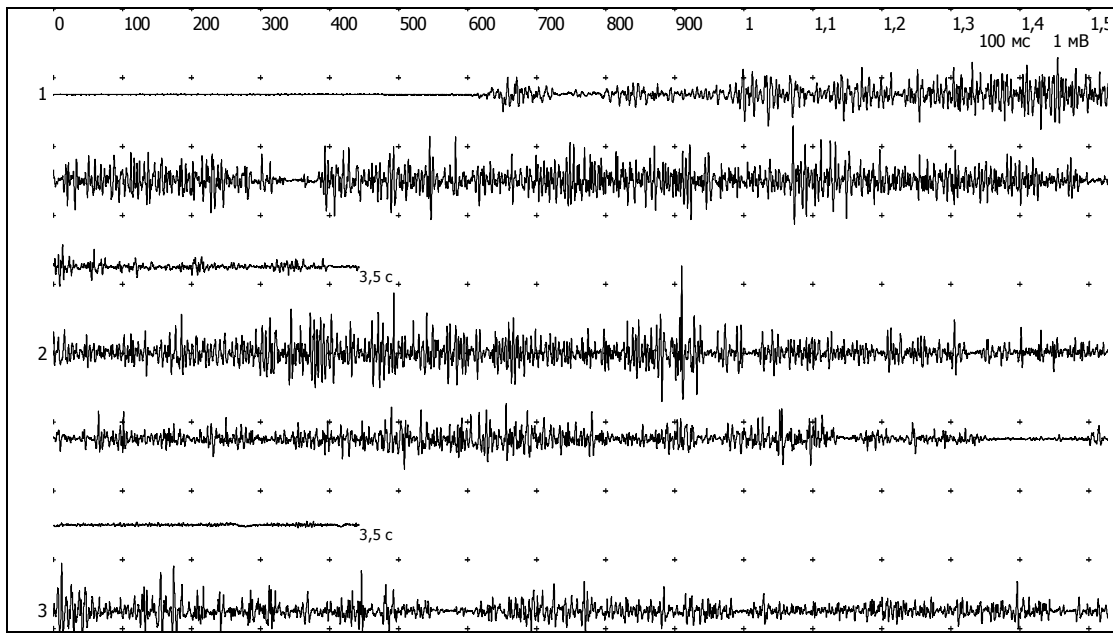
Рисунок 2.4 – Увеличение амплитуды ПДЕ у пациента X-на, 3 года 2 месяца.

Диагноз: СМА (генетически подтвержденная), 3 типа

Поверхностная ЭНМГ начиналась с оценки активности произвольного движения (при тоническом напряжении и максимальном мышечном сокращении): частота интерференционной кривой в норме составляет 50 Гц, амплитуда 1–2 мВ [81-83].

Увеличение средней амплитуды ПДЕ на 50 % и более и / или нарастание средней длительности на 50 % и выше, наличие спонтанной активности в виде ПФЦ расценивалось как нейропатия. При изменении значений стимуляционной ЭНМГ в виде снижения амплитуды М-ответа на 70 % и более идентификации ПОВ по данным игольчатой ЭНМГ трактовали как вторичную аксональную neuropath. При нарастании интенсификации ДМАП и ДСЧП после нагрузочных тестов более 30 % (Рисунок 2.5), фиксировании ПФ описывали как сопутствующий патологический миопатический компонент.

А: пр., m. tibialis anterior (до нагрузочной пробы)



Б: пр., m. tibialis anterior (после нагрузочной пробы)

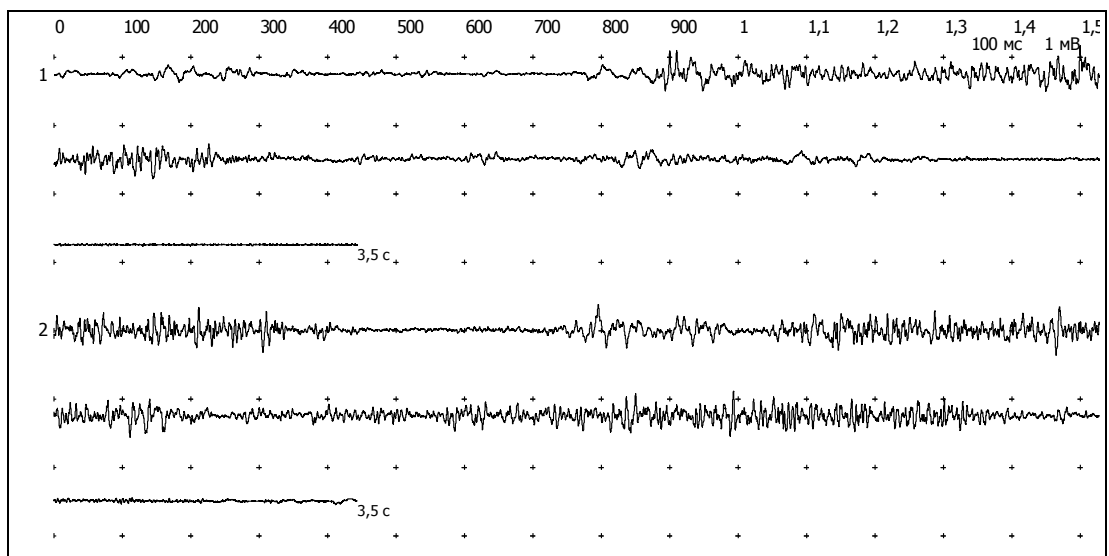


Рисунок 2.5 – Миопатический уровень нарушений моторной интеграции пациента по данным ЭНМГ с нагрузочными пробами в виде физических упражнений:

А – электронейромиограмма до нагрузочной пробы,

Б – электронейромиограмма после проведения нагрузочной пробы (отмечена отрицательная девиация ЭНМГ-параметров по миогенному типу).

Пациент Ш-о, 1 год 6 месяцев. Диагноз: СМА 2 типа

2.2.3 Рентгенологические методы обследования

В рамках исследования через временные промежутки $11,4 \pm 0,8$ мес. проводилась рентгенография позвоночника (Рисунок 2.6) в прямой и боковой проекциях в вертикальном положении (сидя, если ребенок сидячий, и стоя у амбулаторных больных) на рентгенодиагностическом аппарате КРДЦ-03 «Альфа» («Телеоптик», Украина) с анализом величин угла боковой девиации по Коббу [385, 605]. При боковом отклонении до 10° констатировали сколиоз 1 степени, от 10° до 25° – сколиоз 2 степени, показатели угла в диапазоне 26° – 50° расценивали как 3 степень сколиоза, угол деформации более 50° трактовался как сколиоз 4 степени.

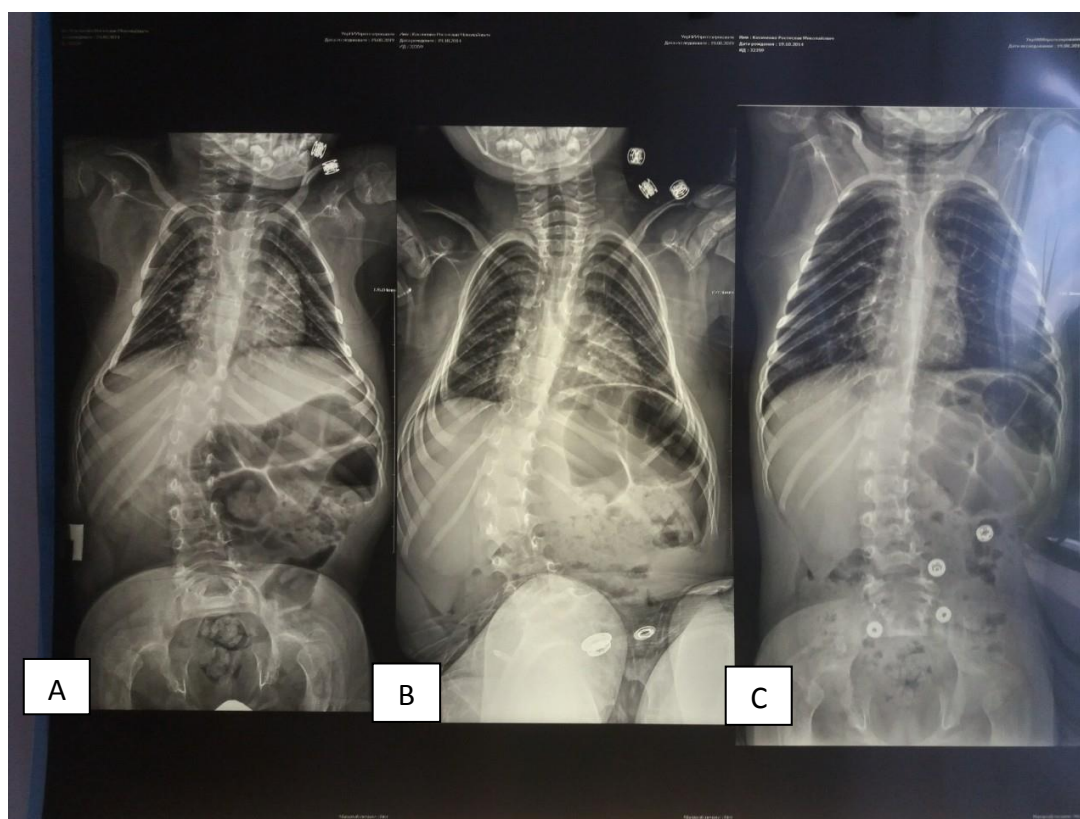


Рисунок 2.6 – Рентгенологические снимки пациентов со СМА 2 типа с различной степенью нейромышечного сколиоза
(А – ребенок Д., 5 лет, В – пациент К., 6 лет, С – больной З., 7 лет)

2.3 Методы статистической обработки материала исследования

Статистическую обработку полученной в процессе исследования информации проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica-10.0» компании StatSoft. Проверку нормальности распределения проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (полученные данные не согласованы с нормальным распределением). Для оценки межгрупповой разницы применяли непараметрические методы статистики: сравнения двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения трех и более групп – по количественным шкалам с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Для описания количественных показателей использовали среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». На всех графиках для количественных переменных среднее арифметическое обозначено точкой, медиана обозначена горизонтальным отрезком, внутриквартильный размах обозначен прямоугольником, минимальные и максимальные значения обозначены вертикальными отрезками. Анализ динамики показателей в случае сравнения двух периодов производился на основе непараметрического критерия Вилкоксона, в случае сравнения трех и более периодов – на основе непараметрического критерия Фридмана. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия хи-квадрата Пирсона. Для определения корреляционной связи между изучаемыми признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона. Разница считалась значимой, если p -значение было меньше 0,05 ($p < 0,05$). При статистической обработке данных и интерпретации полученных результатов учитывались современные международные требования к представлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях на соискание ученой степени.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ СПИНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ АТРОФИЙ: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

3.1 Инициальные проявления и преморбидные особенности спинальных мышечных атрофий 2 и 3 типа

Данные исследований, проводимых в ведущих центрах Европы по проблемам наследственных нейромышечных заболеваний, включая Division of Child Neurology, Centre de Références des Maladies Neuromusculaires, Department of Pediatrics, University Hospital Liège & University of Liège, Liège, Belgium; MDUK Neuromuscular Center, Department of Pediatrics, University of Oxford, Oxford, UK свидетельствуют, что инновационные терапевтические подходы независимо от способов патогенетического воздействия имеют лучшую эффективность на этапе инициации клинических проявлений, а не на более поздних стадиях заболевания [212, 553, 628]. Существует мнение, что подобная концепция актуальна для всех видов лечения, включая медикаментозное и немедикаментозное воздействия [585, 607, 658]. Это свидетельствует о том, что ранняя идентификация базисных клинико-неврологических симптомов, изучение потенциальных факторов, инспирирующих дебют заболевания, являются одним из приоритетных направлений в сегменте СМА, направленным на предупреждение ускоренной прогрессии и развития инвалидизации.

Проведен анализ времени дебюта заболевания у детей, принявших участие в исследовании. Первые симптомы возникали в возрастном диапазоне от 7 месяцев до 4 лет. В нашем исследовании развитие СМА в возрасте до 1 года ($8,4 \pm 1,1$ мес.) зафиксировано у 22 детей (23,2 %), от 1 года до 3 лет ($20,1 \pm 7,5$ мес.) – у 53 пациентов (55,8 %), старше 3 лет ($41,9 \pm 4,0$ мес.) – у 20

детей (21 %). Таким образом, первые симптомы заболевания чаще возникали в возрасте от 1 года до 3 лет (Рисунок 3).



Рисунок 3 – График зависимости частоты возникновения СМА от возраста

При изучении анамнеза были получены сведения о преморбидных особенностях, предшествующих появлению первых симптомов СМА. У 45 детей (47,4 %) начало болезни не удалось связать с какой-либо внешней причиной. Развитие клинических проявлений заболевания родители связывали с перенесенной накануне ОРВИ у 28 (29,5 %) детей, проведенной вакцинацией АКДС у 19 (20 %) пациентов, предшествующими стрессовыми ситуациями у 3 (3,2 %) детей. Таким образом, фактор дисрегуляции иммунного ответа играл определенную роль в дебюте заболевания, что диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении в профилактических целях для отсрочки дебюта СМА, предопределяя более высокий уровень функциональных возможностей до начала заболевания.

Акцентировали внимание на преморбидных особенностях клиничко-неврологического статуса. Обращает на себя внимание преобладание костно-

суставной симптоматики: дисплазию тазобедренного сустава выявили у 90 (94,7 %) человек, гипермобильный суставной синдром у 88 (92,6 %) пациентов, патологическую установку стоп обнаружили у 75 (78,9 %) обследованных (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Клинико-неврологические симптомы до начальных проявлений СМА

Клинические проявления	Количество	%
Дисплазия тазобедренного сустава	90	94,7
Гипермобильный суставной синдром	88	92,6
Вальгусная / варусная установка стоп	75	78,9
Опережение сверстников в психоречевом развитии	56	58,9
Недостаточная прибавка веса	45	47,3
«Медленно стартующий ребенок» в двигательной сфере	36	37,9
Легкое кифозирование при сидении	44	46,3

В дебюте исследования у пациентов со СМА 2 типа ($n = 54$) и 3 типа ($n = 41$) углубленный анализ клинико-функциональных характеристик позволил уточнить ведущие инициальные симптомы заболевания (Таблица 3.2). Установлено, что у больных со СМА 2 типа преобладали ранние клинические проявления в виде ограничения объема активных движений в конечностях, манипулятивной дисфункции в сравнении с группой со СМА 3 типа ($p = 0,0288$ и $p < 0,0001$ соответственно). При изучении функции передвижения обнаружена существенная разница между группами со СМА 2 и 3 типа: частые падения, спотыкания, быстрая утомляемость отмечалась чаще у детей со СМА 3 типа ($p = 0,0097$), симптомы затруднения подъема или спуска по лестнице также существенно

преобладали у пациентов со СМА 3 типа ($p < 0,0001$) (Таблица 3.2). Обращают на себя внимание данные клинико-неврологического статуса у детей со СМА 2 и 3 типа, у которых были выявлены отличительные особенности: у детей со СМА 2 типа доминировала симптоматика слабости и гипотрофия мышц плечевого пояса и верхней части туловища ($p < 0,0001$), слабости и гипотрофии мышц бедер и тазового пояса ($p = 0,0007$), фасцикуляций языка и интенционного тремора ($p = 0,0001$). В то же время жалобы на боли в мышцах по типу «кramпи» преобладали в группе пациентов со СМА 3 типа ($p < 0,0001$) (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Инициальные проявления у детей со СМА 2 и 3 типа

Симптомы	СМА 2 типа (n = 54)		СМА 3 типа (n = 41)		χ^2 (p)
	Абс.	%	Абс.	%	
1	2	3	4	5	6
Ограничение объема активных движений в конечностях	50	92,6	18	43,9	4,78 (0,0288)
Частые падения, спотыкания, быстрая утомляемость	23	42,6	41	100	6,69 (0,0097)
Затруднение подъема / спуска по лестнице	6	11,1	32	78	18,47 ($< 0,0001$)
Фасцикуляция языка + интенционный тремор	48	88,9	7	17,1	14,82 (0,0001)
Снижение манипулятивной функции рук	49	90,7	6	14,6	16,84 ($< 0,0001$)
Слабость и гипотрофия мышц плечевого пояса	49	90,7	3	7,3	22,4 ($< 0,0001$)
Слабость и гипотрофия мышц бедер и тазового пояса	11	20,4	34	82,9	11,61 (0,0007)

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
«Крампи»	3	5,6	27	65,9	20,17 ($< 0,0001$)
Деформация позвоночного столба	47	87	22	53,4	2,15 (0,1428)

Таким образом, тщательная оценка данных анамнеза, изучение различных аспектов инициальных клинических проявлений, уточнение темпа прогрессирования и интерпретация характера и выраженности двигательных нарушений в дебюте заболевания при различных фенотипических вариантах СМА является важным фактором в ранней клинической диагностике СМА.

3.2 Клинико-функциональная и электронейромиографическая характеристика спинальных мышечных атрофий 2 и 3 типа

В начале исследования с учетом данных генофенотипирования у пациентов со СМА 2 типа ($n = 54$) и 3 типа ($n = 41$) на основе углубленного анализа клинико-функциональных, ЭНМГ и рентгенографических характеристик был изучен характер двигательных нарушений (Таблица 3.3). Установлено, что у пациентов со СМА 2 типа двигательные возможности по результатам тестирования по шкале MHS оказались существенно ниже в сравнении с показателями в группе со СМА 3 типа: баллы в группе пациентов со СМА 2 типа ниже в 2,5 раза, чем в в группе со СМА 3 типа ($p < 0,0001$). При оценке мышечной силы по шкале Хаммерсмит у детей со СМА в возрасте 1–3 года обнаружена существенная разница между группами со СМА 2 и 3 типа: балльная оценка в проксимальных группах верхних конечностей у детей со СМА 3 типа была выше в 3,52 раза ($p < 0,0001$), в проксимальных отделах нижних конечностей – в 4,28 раза ($p < 0,0001$). В

дистальных отделах конечностей мышечная сила, оцениваемая в баллах, у пациентов со СМА 3 типа была выше в руках в 1,67 раза ($p < 0,0001$), в ногах – в 1,78 раза ($p < 0,0001$). Похожая ситуация отмечена и у детей со СМА 2 типа: балльная оценка силы мышц в дистальных отделах рук была выше в 2,79 раза ($p < 0,0001$), в ногах – в 4,7 раза ($p < 0,0001$). Полученные данные позволили более точно определить топики-этиологический паттерн миогенного поражения у детей со СМА 2 и 3 типа, что необходимо учитывать при коррекции двигательных нарушений.

Результаты проведенного ЭНМГ-исследования также выявили существенные различия между фенотипическими вариантами СМА (Таблица 3.3). Так, увеличение длительности ПДЕ у детей со СМА 3 типа было на 7,7 % больше в сравнении с группой со СМА 2 типа ($p < 0,0001$), что свидетельствует о компенсаторном увеличении размеров двигательных единиц в ответ на дегенеративные процессы мотонейронов [275, 500]. Этот факт также является показателем более высоких саногенетических механизмов у детей со СМА 3 типа, на что указывает и существенное повышение амплитуды ПДЕ у пациентов со СМА 3 типа: они были на 13,4 % больше в сравнении с результатами в группе со СМА 2 типа ($p < 0,0001$).

Спонтанная активность двигательных волокон в виде ПФЦ как маркера повреждения мотонейронов [476] на ранних этапах была выше у детей со СМА 3 типа на 21,8 % ($p = 0,0009$) (Таблица 3.3). Обращает на себя внимание обнаруженное существенное увеличение показателей ПФ и ПОВ в группе пациентов со СМА 2 типа. Количество ПФ было в 1,8 раза больше в группе со СМА 2 типа ($p = 0,0281$), а показатель ПОВ в группе со СМА 2 типа превышал аналогичный параметр у детей со СМА 3 типа в 4,7 раза ($p < 0,0001$). Значительное повышение показателей ПФ указывает на развитие миопатического процесса у обследованных пациентов [81, 284]. Выявление ПОВ трактовалось как проявление неврогенного поражения [35, 103].

В начале исследования у пациентов со СМА 3 типа значение амплитуды М-ответа было в 2,62 раза выше в сравнении с группой со СМА 2 типа ($p < 0,0001$),

что свидетельствует о существенно более выраженных аксональных невропатических нарушениях у детей со СМА 2 типа [542, 543] (Таблица 3.3).

Подтверждением активности развития миогенных нарушений является и значительная степень ДМАП [82, 278] (Таблица 3.3). В начале исследования у пациентов группы со СМА 2 типа этот параметр был выше в 1,56 раза в сравнении с группой со СМА 3 типа ($p < 0,0001$), что свидетельствует о большей выраженности миопатического повреждения у детей со СМА 2 типа. Признаки миогенного паттерна получены и при исследовании ДСЧП: этот показатель у детей со СМА 2 типа был в 1,66 раза выше в сравнении с группой со СМА 3 типа ($p < 0,0001$), что указывает на более мягкое течение заболевания в группе со СМА 3 типа [284].

При обследовании позвоночника в группе со СМА 2 типа чаще встречались более высокие показатели сколиотической деформации в сравнении с рентгенологическими параметрами, полученными в группе со СМА 3 типа: разница в значениях в начале исследования составила 1,92 раза ($p < 0,0001$), что характеризует различную тяжесть деформации позвоночного столба, которая была более выраженной у детей со СМА 2 типа (Таблица 3.3). В начале исследования в группах детей со СМА 2 и 3 типа значения величин деформационного угла бокового отклонения по Коббу соответствовали 1 степени сколиоза.

Таким образом, полученные в исследовании данные свидетельствуют о различиях в клиническом течении фенотипических вариантов СМА 2 и 3 типа, что необходимо учитывать при планировании и разработке терапевтической стратегии. Сведения об особенностях ранних клинических проявлений заболевания являются основополагающими в своевременной клинической диагностике и прогнозировании дальнейшего развития моторных симптомов, что оказывает существенное влияние на качество жизни детей со СМА [526, 553].

Таблица 3.3 – Сравнение клинико-электронейромиографических и рентгенологических показателей у детей со СМА 2 и 3 типа в начале исследования ($M \pm m$)

Показатель, ед. изм.		Фенотипический вариант СМА		Уровень р
		СМА 2 типа (n = 54)	СМА 3 типа (n = 41)	
Оценка функциональных возможностей по шкале MHS		11,52 ± 2,10	28,56 ± 0,87	< 0,0001
Балльная оценка силы в мышечных группах	Дистальный отдел рук	9,69 ± 0,84	14,07 ± 0,61	< 0,0001
	Проксимальный отдел рук	3,50 ± 0,88	11,49 ± 0,68	< 0,0001
	Дистальный отдел ног	8,09 ± 0,71	12,71 ± 0,78	< 0,0001
	Проксимальный отдел ног	1,72 ± 0,53	6,83 ± 0,83	< 0,0001
Длительность ПДЕ (% , повышение)		49,26 ± 3,37	53,06 ± 4,86	< 0,0001
Амплитуда ПДЕ – (мВ)		1,68 ± 0,20	1,91 ± 0,30	0,0001
Потенциалы фасцикуляции (у.е.)		1,74 ± 0,65	2,12 ± 0,33	0,0009
Потенциалы фибрилляции (у.е.)		0,52 ± 0,50	0,29 ± 0,46	0,0281
Положительные острые волны (у.е.)		0,94 ± 0,36	0,20 ± 0,40	< 0,0001
Амплитуда М-ответа (мВ)		0,71 ± 0,13	1,82 ± 0,12	< 0,0001
Девияция максимальной амплитуды (%)		52,91 ± 1,81	34,05 ± 2,12	< 0,0001
Девияция средней частоты (%)		50,87 ± 1,94	30,57 ± 1,88	< 0,0001
Величина деформационного угла бокового отклонения по Коббу (°)		6,41 ± 0,63	3,44 ± 0,95	< 0,0001

Примером отличительных особенностей клинического течения у пациентов с различными фенотипическими вариантами СМА служит первый клинический случай.

Под нашим наблюдением в отделении Республиканского клинического центра нейрореабилитации (ДНР) с 25.03.2016 г. по 09.04.2016 г. находился ребенок К-в, 06.01.2015 года рождения (1 год 2 месяца).

Диагноз: Спинальная мышечная атрофия (генетически подтвержденная), 2-й тип, вялый тетрапарез, преимущественно выраженный в нижних конечностях. Сколиотическая деформация грудопоясничного отдела позвоночника 1 степени. Эквиновальгусная деформация стоп.

При поступлении родители ребенка предъявляли жалобы на отсутствие опоры на ноги, сниженную двигательную активность (переворачивается на бок, самостоятельно не садится, сидит у опоры), ограничение объема движений в верхних и нижних конечностях, деформацию позвоночного столба.

Анамнез жизни и заболевания. Ребенок родился от первой беременности длительностью 39 недель, нормально протекавшей, первых срочных, нормальных родов, с обвитием пуповины вокруг шеи. Ребенок закричал сразу. Масса при рождении – 3600 г, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов.

Голову держал с 2 месяцев, в 3 месяца мог лежать на животе с упором на предплечья с уверенной фиксацией головы. В 4 месяца – переворачивался с живота на спину, тянулся к игрушкам обеими руками с уверенной фиксацией предмета. В 5 месяцев уверенно переворачивался со спины на живот, четко направлял руку к игрушке с уверенным ее захватом.

Привит согласно календарному плану: 3 день – вакцинация БЦЖ, в 3 месяца, 5 месяцев и 6,5 месяцев – вакцинация иммунобиологическим препаратом «Инфанрикс».

В возрасте 7 месяцев после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции наблюдался регресс двигательных навыков: снижение опорной функции, уменьшение силы захвата предметов, затруднения переворотов

туловища в обе стороны. Резко снизился контроль удерживания головы в положении лежа на животе.

После консультации в августе 2015 года детским неврологом амбулаторно-поликлинического приема по месту жительства ребенок был направлен на стационарное обследование в неврологическое отделение для детей с нарушением ЦНС и психики Республиканской детской клинической больницы (ДНР) с 27.08.2015 года по 11.09.2015 года.

Обследован:

1) Молекулярно-генетическое исследование (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Медико-генетический научный центр» г. Москвы (25.12.2015 г.): делеция 7–8 экзона теломерного гена SMN в гомозиготном состоянии, 2 копии SMN2 гена. У матери и отца ребенка: делеция гетерозиготного экзона 7 SMN1 гена.

2) ЭНМГ (30.08.2015 г.): при проведении игольчатой электронейромиографии отмечено повышение длительности ПДЕ на 50,24 % от нормы, средняя амплитуда ПДЕ 1,73 мВ (при норме < 1 мВ), выявлена спонтанная активность в виде единичных ПФЦ (2 у.е.), ПОВ (1 у.е.), что специфично для нейронального уровня поражения двигательной единицы с сопутствующим неврогенным компонентом. По данным стимуляционной ЭНМГ получено снижение амплитуды М-ответа – 0,8 мВ (норма > 3 мВ), характеризующей начальные признаки аксональной невропатии. При проведении поверхностной ЭНМГ с нагрузочными тестами получены следующие данные: до нагрузочной пробы – максимальная амплитуда потенциалов составила 1230 мкВ, средняя частота потенциалов составила 126/сек, после нагрузочной пробы (в виде тестов с физическими упражнениями исследуемой конечности) отмечалось падение показателей максимальной амплитуды потенциалов, её значения составили 600 мкВ, получено снижение показателей средней частоты потенциалов, их значения составили 64/сек. Таким образом, по данным поверхностной ЭНМГ с нагрузочными тестами отмечена девиация максимальной амплитуды потенциалов на 51,23 % от исходных параметров и девиация средней частоты потенциалов на

49,13 % от исходных значений, что свидетельствовало в пользу миогенных нарушений. Заключение: признаки нейронопатии (средней тяжести) с сопутствующей умеренно выраженной аксональной невропатией и миопатическими нарушениями.

3) Спондилограмма грудного и поясничного отделов (05.09.2015 г.): правосторонний поясничный сколиоз с дугой 6 градусов по Коббу – 1 степени.

4) Рентгенография тазобедренных суставов (07.09.2015 г.): дисплазия левой вертлужной впадины. Подвывих левой бедренной кости.

5) МРТ спинного мозга (01.10.2015 г.): шейный лордоз выпрямлен. Спинной мозг не изменен. Правосторонний сколиоз грудопоясничного отдела позвоночника.

6) КФК (28.08.2015 г.) – 26 ед/л (норма 0–25 ед/л).

7) Эхо-КГ (29.08.2015 г.): без патологии.

При поступлении в отделение Республиканского клинического центра нейрореабилитации в неврологическом статусе отмечено: реакции адекватные. Знает родителей. Улыбается. Проявляет интерес к игрушкам. Эмоционально лабилен. Голову в положении на животе держит неуверенно. Лежа на животе, на предплечья упирается, пытается переворачиваться на левый бок. Активнее тянется к игрушкам левой рукой. Сидит у опоры неустойчиво с кифозированием грудного отдела. Навыки ползания не сформированы. При поддержке за подмышечные впадины подгибает нижние конечности в коленных суставах, функция опоры отсутствует. Гипомимия. Глазные щели и зрачки равны. За предметами следит. Нистагма нет. Лицо симметрично. Язык в полости рта по срединной линии. Умеренная диффузная мышечная гипотония и гипотрофия более представлена в мышцах плечевого пояса, грудных мышцах, мышцах тазового пояса и проксимальных отделах нижних конечностей. Показатели мышечной силы по шкале Хаммерсмит: дистальные отделы рук – 10 баллов, проксимальные отделы рук – 4 балла, дистальные отделы ног – 9 баллов, проксимальные отделы ног – 2 балла. Сухожильные бицепитальные рефлексy – снижены D = S; карпорадиальные рефлексy вызвать не удалось; коленные –

аналогично; ахилловы – аналогично. Брюшные рефлексы снижены. Формирующиеся сгибательные нейрогенные контрактуры голеностопных суставов, больше справа. Эквиновальгусная деформация стоп, также больше справа. Сколиотическая деформация грудопоясничного отдела позвоночника. Нарушение самостоятельной вертикализации. Координация движений не нарушена. Фасцикуляторный тремор при волнении. Балльная оценка по шкале MHS – 13.

Таким образом, у ребенка К-ва, 2015 года рождения, (1 год 2 месяца), рожденного от нормально протекавшей беременности, от родителей-гетерозиготных носителей поврежденного гена SMN1, с нормальным развитием ранних статомоторных навыков, привитого согласно календарному плану, в возрасте 7 месяцев после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции наблюдался регресс двигательных навыков: снижение опорной функции, уменьшение силы захвата предметов, затруднения переворотов туловища в обе стороны. Резко снизился контроль удерживания головы в положении лежа на животе. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена делеция 7–8 экзона теломерного гена SMN в гомозиготном состоянии, 2 копии SMN2 гена.

Углубленное изучение данных электронейромиографического исследования позволило верифицировать степень выраженности нейронопатического поражения и вторичные нарушения моторной интеграции, включая аксональное и миогенное повреждения. По данным игольчатой методики выявлено повышение длительности ПДЕ на 50,24 % от нормы, средняя амплитуда ПДЕ составила 1,73 мВ (при норме < 1 мВ), получена спонтанная активность в виде единичных ПФЦ (2 у.е.) и ПОВ (1 у.е.), что специфично для нейронального уровня поражения двигательной единицы с сопутствующим неврогенным компонентом. По данным стимуляционной методики ЭНМГ получено снижение амплитуды М-ответа – 0,8 мВ (норма > 3 мВ), что расценивалось как начальные признаки аксонального поражения. При проведении поверхностной ЭНМГ с нагрузочными тестами получены следующие результаты: до нагрузочной пробы – максимальная

амплитуда потенциалов составила 1230 мкВ, средняя частота потенциалов достигала 126/сек, после нагрузочной пробы (в виде тестов с физическими упражнениями исследуемой конечности) отмечалось падение показателей максимальной амплитуды потенциалов, её значения составили 600 мкВ, выявлено снижение показателей средней частоты потенциалов, их значения снизились до 64/сек, таким образом, по данным поверхностной ЭНМГ с нагрузочными тестами отмечена девиация максимальной амплитуды на 51,23 % от исходных параметров и девиация средней частоты на 49,13 % от исходных значений, что свидетельствовало о миогенных нарушениях. Заключение: признаки нейронопатии (средней тяжести) с сопутствующей умеренно выраженной аксональной невропатией и миопатическими нарушениями.

По данным нейровизуализирующих и радиологических методов исследования обнаружены костно-суставные нарушения различной степени выраженности: шейный лордоз выпрямлен. Правосторонний поясничный сколиоз с дугой 6 градусов по Коббу – 1 степени. Дисплазия левой вертлужной впадины. Подвывих левой бедренной кости.

По данным клинико-неврологического обследования с использованием международных шкал оценки мышечной силы и функциональных возможностей у ребенка выявлен выраженный двигательный дефицит: голову в положении на животе держит неуверенно; сидит у опоры неустойчиво с кифозированием грудного отдела; навыки ползания не сформированы; при поддержке за подмышечные впадины подгибает нижние конечности в коленных суставах, функция опоры отсутствует, нарушение функции самостоятельной вертикализации. Обращает на себя внимание умеренная диффузная мышечная гипотония и гипотрофия, более представленная в мышцах плечевого пояса, грудных мышцах, мышцах тазового пояса и проксимальных отделах нижних конечностей. Гипо-, арефлексия верхних и нижних конечностей. Фасцикуляторный тремор при волнении. При проведении мануального тестирования силы мышц по шкале Хаммерсмит получены следующие данные: дистальные отделы рук – 10 баллов, проксимальные отделы рук – 4 балла,

дистальные отделы ног – 9 баллов, проксимальные отделы ног – 2 балла. Выявлена симптоматика формирующихся костно-суставных деформаций в виде сгибательных нейрогенных контрактур голеностопных суставов и эквиновальгусной деформации стоп, сколиотической деформации грудопоясничного отдела. Оценка функциональных возможностей по шкале MHS – 13 баллов.

Второй клинический случай представлен в качестве примера существенных отличительных особенностей клинического течения у пациентов со СМА 2 и 3 типа.

Под наблюдением в отделении Республиканского клинического центра нейрореабилитации (ДНР) с 11.04.2016 г. по 23.04.2016 г. находился ребенок С-в, 17.08.2013 года рождения (2 года 8 месяцев).

Диагноз: Спинальная мышечная атрофия (генетически подтвержденная), 3-й тип (болезнь Кугельберга-Веландера), нижний парапарез с нарушением функции ходьбы.

При поступлении родители ребенка предъявляли жалобы на нарушение походки, частые спотыкания, падения, затруднения приседаний, прыжков, подъема / спуска по ступенькам.

Анамнез жизни и заболевания. Ребенок родился от второй беременности (первая беременность – ребенок здоров), длившейся 40–41 неделю, протекавшей без особенностей, вторых срочных, нормальных родов. Ребенок закричал сразу, масса при рождении – 3250 г, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов.

Голову держит с 1,5 месяцев, в 3 месяца лежал на животе с упором на предплечья с уверенной фиксацией головы. В 4 месяца – переворачивался с живота на спину, тянулся к игрушкам обеими руками с уверенной фиксацией предмета. В 5 месяцев уверенно осуществлял переворот со спины на живот, четко направлял руку к игрушке с достаточным ее захватом. Сидит с 6 месяцев, с 7 месяцев уверенно ползает, в 8 месяцев самостоятельно садился, самостоятельно вставал у опоры и ходил в манеже. В 9 месяцев ходил при поддержке за обе руки,

в 10–11 месяцев влезал на невысокую поверхность и слезал с нее, самостоятельно стоял без опоры. Самостоятельная ходьба с 12 месяцев.

Привит согласно календарному плану.

В возрасте 1 года 8 месяцев отмечен регресс двигательных навыков, появились вышеописанные жалобы (накануне, примерно за 1,5–2 месяца до этого, была проведена вакцинация АКДС).

В сентябре 2015 года детским неврологом амбулаторно-поликлинического приема ребенок направлен на стационарное обследование в неврологическое отделение для детей с нарушением ЦНС и психики Республиканской детской клинической больницы (ДНР) с 15.10.2015 года по 30.10.2015 года.

Обследован:

1) Молекулярно-генетическое исследование (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Медико-генетический научный центр» г. Москвы (15.03.2016 г.): у пробанда выявлена делеция 7 и 8 экзона теломерного гена SMN в гомозиготном состоянии, 3 копии SMN2 гена. У брата пробанда делеция 7 экзона SMN1 гена в гетерозиготном состоянии (гетерозиготное носительство клинических проявлений не имеет). У матери пробанда: делеция гетерозиготного экзона 7 SMN1, у отца пробанда – наличие трех копий 7 экзона SMN1 на одной хромосоме (цис-конфигурация).

2) ЭНМГ (15.10.2015 г.): при проведении игольчатой электронейромиографии отмечено повышение длительности ПДЕ на 49,45 % от нормы, средняя амплитуда ПДЕ 1,61 мВ (при норме < 1 мВ), выявлена спонтанная активность в виде единичных ПФЦ (2 у.е.), специфичных для нейронального уровня поражения двигательной единицы, ПФ (1 у.е.), что свидетельствует о начальных признаках миопатического повреждения, диагностированы единичные ПОВ (1 у.е.) как маркер формирующейся аксональной невропатии. По данным стимуляционной ЭНМГ значения амплитуды М-ответа составили 1,9 мВ (норма > 3 мВ), что констатирует формирование аксонального поражения. При проведении поверхностной ЭНМГ с нагрузочными тестами получены следующие результаты: до нагрузочной пробы – максимальная амплитуда потенциалов

составила 1462 мкВ, средняя частота потенциалов равнялась 138/сек, после нагрузочной пробы (в виде тестов с физическими упражнениями исследуемой конечности) отмечалось падение показателей максимальной амплитуды потенциалов, ее значения составили 983 мкВ, получено снижение показателей средней частоты потенциалов, их значения снизились до 97/сек, таким образом, по данным поверхностной ЭНМГ с нагрузочными тестами отмечена девиация максимальной амплитуды потенциалов на 32,76 % от исходных параметров и девиация средней частоты потенциалов на 29,86 % от исходных значений. Данные поверхностной ЭНМГ и обнаруженная спонтанная активность в виде единичных ПФ характеризуют начальные признаки миогенных нарушений.

Заключение: признаки нейронопатии (средней тяжести) с сопутствующими невыраженными признаками миогенных нарушений и формирующейся аксональной невропатии.

3) Спондилограмма грудного и поясничного отделов (19.10.2015 г.): правосторонний поясничный сколиоз с дугой 2 градуса по Коббу – 1 степени.

4) Рентгенография тазобедренных суставов (19.10.2015 г.): патологии не выявлено.

5) МРТ спинного мозга и позвоночника (21.10.2015 г.): спинной мозг не изменен. Правосторонний сколиоз поясничного отдела позвоночника.

6) КФК (18.10.2015 г.) – 19 ед/л (норма 0–25 ед/л).

7) Эхо-КГ (18.10.2015 г.): без патологии.

При поступлении в отделение Республиканского клинического центра нейрореабилитации в неврологическом статусе отмечено: инструкции выполняет. Речь строит простыми предложениями. Интеллект развит по возрасту. Навыки опрятности сформированы. Проявляет интерес к игрушкам. Эмоционально лабилен. Голову в положении на животе держит уверенно. Лежа на животе, упирается на выпрямленные руки, переворачивается в обе стороны. Манипулятивная функция не нарушена. Сидит, стоит, ходит самостоятельно. Походка по типу «утиной», упор на внутренние отделы стоп. Затруднены прыжки, ходьба на пятках, приседания. Из положения лежа сидя на корточках встает, используя

миопатические приемы Говерса. Формирующийся гиперлордоз. Сколиоз поясничного отдела. Ползает на четвереньках. Затруднен подъем / спуск с коробки высотой 20 см. Глазные щели $D > S$, зрачки равны. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Сглажена левая носогубная складка. Язык в полости рта по срединной линии. Умеренно представленная мышечная гипотония и гипотрофия преимущественно мышц бедер и таза и мышц поясничной области. Показатели мышечной силы по шкале Хаммерсмит: дистальные отделы рук – 14 баллов, проксимальные отделы рук – 11 баллов, дистальные отделы ног – 13 баллов, проксимальные отделы ног – 8 баллов. Сухожильные бицепитальные рефлексy живые, $D = S$; карпорадиальные рефлексy – живые, $D = S$; коленные – снижены, $D = S$; ахилловы – торпидны. Брюшные рефлексy живые. Движения в суставах в полном объеме. Плоские стопы. Координация движений не нарушена. Балльная оценка по шкале MHS – 25.

Таким образом, у ребенка С-ва, 2013 года рождения (2 года 8 месяцев), рожденного от второй беременности (первая беременность – ребенок с гетерозиготным носительством поврежденного гена SMN1, клинических проявлений не имеет), протекавшей без особенностей, вторых срочных, нормальных родов нормально протекавшей беременности от родителей-гетерозиготных носителей поврежденного гена SMN1, с нормальным развитием ранних статомоторных навыков, привитого согласно календарному плану, в возрасте 1 года 8 месяцев произошел регресс двигательных навыков на фоне проведенной вакцинации АКДС в виде частых спотыканий, падений, затруднений приседаний, прыжков, подъема / спуска по ступенькам.

По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена делеция 7–8 экзона теломерного гена SMN в гомозиготном состоянии, 3 копии SMN2 гена.

Тщательный анализ результатов электронейромиографического исследования позволил установить степень нарушений функционирования мотонейронов и связанные с ним сопутствующие поражения двигательных единиц, включая аксональное и миопатическое повреждения. По данным игольчатой методики выявлено нарастание длительности ПДЕ на 49,45 % от

нормативных значений, средняя амплитуда ПДЕ составила 1,61 мВ (норма < 1 мВ), идентифицирована спонтанная активность в виде единичных ПФЦ (2 у.е.) как маркеров нейронопатии, ПФ (1 у.е.), которые характеризуют начальные признаки миопатического повреждения, диагностированы единичные ПОВ (1 у.е.) как маркеры формирующейся аксональной невропатии. Данные стимуляционной методики ЭНМГ-исследования выявили признаки снижения амплитуды М-ответа (1,9 мВ при норме > 3 мВ), что характеризует формирование аксонального поражения. При проведении поверхностной ЭНМГ с нагрузочными тестами получены следующие результаты: до нагрузочной пробы – максимальная амплитуда потенциалов составила 1462 мкВ, средняя частота потенциалов достигала 138/сек, после нагрузочной пробы (в виде тестов с физическими упражнениями исследуемой конечности) отмечалось падение показателей максимальной амплитуды потенциалов, её значения составили 983 мкВ, получено снижение показателей средней частоты потенциалов, их значения снизились до 97/сек, таким образом, по данным поверхностной ЭНМГ с нагрузочными тестами отмечена девиация максимальной амплитуды потенциалов на 32,76 % от исходных параметров и девиация средней частоты потенциалов на 29,86 % от исходных значений. Данные поверхностной ЭНМГ и обнаруженная спонтанная активность в виде единичных ПФ характеризуют начальные признаки миогенных нарушений. Заключение: признаки нейронопатии (средней тяжести) с сопутствующими невыраженными признаками миогенных нарушений и формирующейся аксональной невропатии.

По данным нейровизуализирующих и радиологических методов исследования был выявлен правосторонний поясничный сколиоз с дугой 2 градуса по Коббу, соответствующий 1 степени.

По данным клинико-неврологического обследования с использованием международных шкал оценки мышечной силы и функциональных возможностей у ребенка доминирует симптоматика нарушения функций ходьбы и передвижения: «утиная» походка, упор на внутренние отделы стоп, затруднение прыжков, ходьбы с акцентом на пятки, приседания; из положения лежа сидя на

корточках ребенок встает, используя миопатические приемы Говерса, затруднен подъем / спуск с коробки высотой 20 см.

Голову в положении на животе держит уверенно. Лежа на животе, упирается на выпрямленные руки, переворачивается в обе стороны. Манипулятивная функция не нарушена. Ползает на четвереньках. Сидит, стоит, ходит самостоятельно. Объективно умеренно представленная мышечная гипотония и гипотрофия преимущественно мышц бедер и таза и мышц поясничной области. Формирующийся гиперлордоз, сколиоз поясничного отдела позвоночника. Сколиоз поясничного отдела. Гипорефлексия нижних конечностей. Плоские стопы. Движения в суставах в полном объеме. Результаты мануального тестирования силы мышц по шкале Хаммерсмит: дистальные отделы рук – 14 баллов, проксимальные отделы рук – 11 баллов, дистальные отделы ног – 13 баллов, проксимальные отделы ног – 8 баллов. Оценка функциональных возможностей по шкале MHS – 25 баллов.

Особенностью представленных клинических случаев являются выявленные различия в клиническом течении СМА 2 и 3 типа. Установлено, что балльная оценка по шкале функциональных возможностей у пациента со СМА 3 типа была в 1,9 раза выше, чем у пациента со СМА 2 типа, что свидетельствует о более выраженных двигательных нарушениях у ребенка со СМА 2 типа. Была обнаружена существенная разница при измерении мышечной силы у детей: у ребенка С-ва с диагнозом СМА 3 типа разница балльных оценок в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей достигала трех- и четырехкратных значений в сравнении с аналогичными показателями пациента К-ва с диагнозом СМА 2 типа, что свидетельствует о существенно более высоких показателях мышечной силы у ребенка со СМА 3 типа. Схожая ситуация отмечалась и при измерении мышечной силы в дистальных группах мышц верхних и нижних конечностей: у пациента С-ва со СМА 3 типа балльная оценка была в 1,4 раза выше в сравнении со значениями мышечной силы у ребенка со СМА 2 типа.

Результаты ЭНМГ-исследования указывали на наличие ранних проявлений вторичного миогенного поражения, выраженность которого была существенно выше у пациента К-ва с диагнозом СМА 2 типа. Аналогичная ситуация отмечена и в отношении аксональной невропатии, ее электронейромиографические характеристики были более чем в 2 раза выражены у ребенка К-ва со СМА 2 типа.

Изучение степени деформации позвоночного столба по Коббу показало, что ее выраженность была в 3 раза больше у пациента К-ва со СМА 2 типа.

Полученные результаты клинико-инструментальных исследований свидетельствуют о более тяжелом клиническом течении заболевания у ребенка К-ва с диагнозом СМА 2 типа, что подтверждено данными ЭНМГ-исследования и определяется характером генетического дефекта.

По результатам нашего исследования получены статистически значимые различия в клиническом течении различных фенотипических вариантов СМА 2 и 3 типов, что необходимо учитывать при планировании и разработке терапевтической стратегии. Знание специфической симптоматики статомоторных функций, патогномоничной для определенного фенотипа СМА, является основополагающим фактором в ранней и полноценной клинической диагностике этих заболеваний, прогнозировании дальнейшего развития моторных симптомов, своевременного предупреждения развития осложнений, которые утяжеляют состояние больного ребенка и влияют на качество его жизни [19, 181, 190].

ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ, ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИМИ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ

4.1 Корреляционная связь между амплитудой М-ответа и показателями мышечной силы у обследованных больных

Развитие скелетно-мышечных осложнений в конечностях, в частности деформации стоп у пациентов со СМА, зависит от степени утраты в них мышечной силы [99, 245, 350, 615]. Известно, что утрата мышечной силы определяется страданием двигательного мотонейрона и процессами денервации мышечных волокон [553, 628], что подтверждалось результатами ЭНМГ-исследования у пациентов со СМА 2 и 3 типа в начале исследования. Данные ЭНМГ указывали на наличие ранних проявлений вторичного аксонального поражения, выраженность которого была существенно выше у детей со СМА 2 типа. Обращает на себя внимание обнаруженное существенное увеличение показателя ПОВ как проявление неврогенного поражения [59, 352, 405, 500], в группе детей со СМА 2 типа он в 4,7 раза превышал аналогичный параметр в группе со СМА 3 типа ($p < 0,0001$), что свидетельствует о большей выраженности неврольного повреждения у детей со СМА 2 типа.

По данным стимуляционной ЭНМГ в начале исследования у пациентов со СМА 3 типа значение амплитуды М-ответа было в 2,62 раза выше в сравнении с группой со СМА 2 типа ($p < 0,0001$), что свидетельствует о существенно более выраженных аксональных невропатических нарушениях у пациентов со СМА 2 типа [542-544].

Проведенный в начале исследования корреляционный анализ взаимосвязи между амплитудой М-ответа как маркера аксонального повреждения и показателями силы мышц у детей со СМА 2 и 3 типа позволил установить тесные корреляционные взаимоотношения между указанными показателями. В группах

со СМА 2 и 3 типа выявлена тесная прямая связь между значениями амплитуды М-ответа и показателями мышечной силы в дистальных отделах верхних конечностей и нижних конечностей (Таблица 4.1). Установлено, что при достаточной сохранности амплитуды М-ответа отмечается меньшая выраженность аксональной дегенерации, что сопряжено с более высокими показателями мышечной силы в дистальных отделах конечностей. Из этого следует, что одним из триггеров развития скелетно-мышечных осложнений служит формирующаяся аксональная невропатия, которая сопровождается снижением мышечной силы в дистальных отделах конечностей и оказывает влияние на течение заболевания, в частности, способствует формированию нейрогенных контрактур [615, 619].

Таким образом, одним из триггеров развития скелетно-мышечных осложнений является формирующаяся аксональная невропатия, сопровождающаяся снижением мышечной силы в дистальных отделах конечностей и возникновением нейрогенных контрактур, что важно учитывать при разработке персонализированной программы нейрореабилитации.

Таблица 4.1 – Показатели взаимосвязи значений (коэффициенты корреляции Пирсона) амплитуды М-ответа и показателей балльной оценки по шкале мануального тестирования мышц Хаммерсмит у детей со СМА 2 и 3 типа в начале исследования

Мышечные группы		Амплитуда М-ответа	
		СМА 2 типа	СМА 3 типа
Мышечная сила	дистальные отделы рук	0,58	0,64
	проксимальные отделы рук	0,26	-0,13
	дистальные отделы ног	0,68	0,63
	проксимальные отделы ног	-0,2	0,21

4.2 Корреляционный анализ влияния величины деформационного угла бокового отклонения по Коббу на электронейромиографические значения девиации максимальной амплитуды потенциалов и девиации средней частоты потенциалов

В литературных источниках, посвященных проблеме скелетно-мышечных осложнений у детей со СМА, авторами активно обсуждаются факторы, инспирирующие формирование нейромышечного сколиоза [298, 299, 320, 322, 396]. Заслуживают внимания отдельные сообщения, в которых представлена информация о роли миопатического повреждения поперечнополосатой мускулатуры спины и туловища в развитии сколиотической деформации у детей со СМА [327, 344, 413]. С учетом данных литературы и разработанного дизайна исследования нами были тщательно изучены данные ЭНМГ, характеризующие вторичные миопатические нарушения двигательной единицы.

Результаты ЭНМГ-исследования указывали на наличие ранних проявлений вторичного миогенного повреждения, выраженность которого была существенно выше у детей со СМА 2 типа. Обращает на себя внимание обнаруженное существенное увеличение показателей ПФ как маркера миопатического поражения [476], их количество было в 1,8 раза больше в группе со СМА 2 типа в сравнении с результатами ПФ в группе со СМА 3 типа ($p = 0,0281$), что указывает на большую выраженность развития миогенного процесса у детей со СМА 2 типа [500].

Подтверждением активности развития миогенных нарушений является и значительная степень ДМАП [82, 83]. В начале исследования у пациентов группы со СМА 2 типа этот параметр был выше в 1,56 раза в сравнении с группой со СМА 3 типа ($p < 0,0001$), что свидетельствует о большей выраженности миопатического повреждения у детей со СМА 2 типа. Признаки миогенного паттерна получены и при исследовании ДСЧП: этот показатель у детей со СМА 2 типа был в 1,66 раза выше в сравнении с группой со СМА 3 типа ($p < 0,0001$), что

указывает на меньшую выраженность сопутствующих миогенных нарушений в группе со СМА 3 типа [59].

В исследовании получены тесные прямые корреляционные связи между значениями ДМАП и ДСЧП (маркеров миопатического повреждения [59, 82, 83]) и рентгенологическими признаками степени тяжести сколиоза. В начале исследования в обеих группах со СМА 2 и 3 типа выявлена тесная прямая связь между величиной деформационного угла бокового отклонения по Коббу и значениями девиации максимальной амплитуды потенциалов и девиации средней частоты потенциалов (Таблица 4.2).

Установлено, что высокие показатели ДМАП и ДСЧП характеризуют активность развития миопатического повреждения и сопряжены с большей выраженностью нейромышечного сколиоза [385, 488, 580, 639].

На основании тщательного клинико-электронейромиографического исследования установлено, что миопатическое повреждение поперечнополосатой мускулатуры спины и туловища является фактором формирования нейромышечного сколиоза, что необходимо учитывать при разработке комплекса мероприятий, направленных на коррекцию скелетно-мышечных осложнений у детей со СМА 2 и 3 типа.

Таблица 4.2 – Показатели взаимосвязи значений (коэффициенты корреляции Пирсона) деформационного угла по Коббу и девиации максимальной амплитуды и средней частоты потенциалов по данным поверхностной ЭНМГ у детей со СМА 2 и 3 типа

Показатель, ед. изм.		ДМАП	ДСЧП
СМА 2 типа	Величина деформационного угла бокового отклонения по Коббу	0,74	0,77
СМА 3 типа		0,8	0,75

Таким образом, установлено, что развитие вторичного неврогенного поражения, протекающего по типу аксональной дегенерации с преимущественно дистальной локализацией, сопровождается снижением мышечной силы и тонуса в дистальных отделах конечностей и является одним из факторов формирования костно-суставных деформаций (контрактур), что необходимо учитывать при планировании лечебно-профилактических мероприятий, а именно: при выявлении по данным ЭНМГ-исследования признаков аксональной невропатии в комплекс лечения нейрогенных контрактур рекомендуется включать терапию, направленную на потенцирование процессов аксоплазматического транспорта (тиоктовая кислота, актовегин).

Установлена высокая прямая корреляционная связь между величиной бокового отклонения позвоночного столба по Коббу и выраженностью вторичного миогенного поражения (по данным ЭНМГ), что важно учитывать в профилактике и лечении сколиоза у детей со СМА, а именно: при обнаружении по данным ЭНМГ-исследования признаков миогенного повреждения рекомендуется включать курсовую медикаментозную терапию метаболического действия (фосфокреатинин, витамин D3).

ГЛАВА 5. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ КОМБИНАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ СПИНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ АТРОФИЙ

Достаточно сказать, что в мировой практике за последние десятилетия для этиотропной генной терапии СМА предложено более двух десятков различных соединений. Продолжается ряд клинических испытаний проверки безопасности и переносимости подобного сегмента терапии [180, 442, 538, 540, 574, 634]. Но все же имеются определенные ограничения в практическом использовании разрабатываемых методов терапии: целевые показатели не достигнуты, данные о безопасности и переносимости по ряду соединений не исследованы в полном объеме, окончательно не доработаны механизмы инфраструктурной организации в этом направлении, что ограничивает полноценность мероприятий с позиции долговременной терапии [129, 282, 613, 654]. Кроме того, применение антисмысловых препаратов не приводит к восстановлению уже возникших нарушений. В настоящее время форсирование препятствий, стоящих на пути эффективного лечения, заключается в персонализированном подходе к терапии, основанном на своевременной постановке диагноза и раннем выявлении симптомов, оказывающих негативное влияние на течение заболевания. С учетом естественного патогенеза СМА подобный подход имеет первостепенное значение для пациентов, страдающих СМА, так как позволит существенно повлиять на клиническое течение и прогноз заболевания.

С учетом полученных в ходе настоящего исследования целевых показателей были разработаны механизмы инфраструктурной организации долговременной поэтапной курсовой терапии, включающей нейродию, немедикаментозные методы терапии (массаж, ЛФК, мануальная терапия, рефлексотерапия), применение лекарственных средств различной направленности (нейропротекция, метаболическая терапия, воздействующая на различные уровни мышечного комплекса, стимулирование метаболических процессов мотонейронов, мембраностабилизация, холинотропные соединения).

5.1 Нейродиета у пациентов со спинальными мышечными атрофиями

К настоящему моменту накапливаются результаты работ, посвященных митохондриальным нарушениям в цикле β -окисления жирных кислот у пациентов со СМА [51, 54, 80, 413, 659]. В ходе исследовательских работ были выявлены отклонения в системе β -окисления жирных кислот преимущественно у пациентов с фенотипами СМА 1 и 2 типа [52, 79, 92, 174, 344, 524]. Это повышает их уязвимость к метаболической декомпенсации в условиях катаболического состояния [312, 413]. В своей работе N. Miller с соавторами [431] рекомендуют в рационе питания уменьшать суточное потребление жиров из-за угрозы развития патологических реакций в процессе окисления митохондриальных жирных кислот, таким образом подчеркивая необходимость в дополнительном потреблении белков сверх диетических рекомендаций.

Цель назначения нейродиеты при СМА – коррекция возникающих при этом заболевании метаболических нарушений и тщательно сбалансированное соотношение между основными компонентами пищи [290, 479]. В нашем исследовании питание у пациентов было частым – не менее 4 раз в день. При приготовлении блюд предпочтение отдавалось варке и пассеровке. В качестве донаторов витаминов А, Е и С (антиоксидантов), а также минеральных веществ (Са, К, Mg и пр.) назначались овощи, фрукты, ягоды (облепиха, персики, крыжовник, шиповник, черная смородина, гранат, банан, виноград). Диеты с ограниченным содержанием пектина и фруктозы, включая растительную пищу, и различные варианты низкокалорийных диет не только не считаются показанными, но и могут оказывать неблагоприятное влияние на организм детей со СМА [291].

Высокобелковые продукты питания необходимы организму в качестве источников пластического материала и энергии [520]. При этом их ассортимент должен быть достаточно разнообразным. Рекомендовали использование постного мяса (предпочтение отдавалось рыбе, курятине, индейке) [596]. Также в качестве полноценного источника белка рекомендовались яйца и бобовые (фасоль, горох, чечевица, соя) [511]. В качестве адекватного источника пищевой энергии, а также

витамина В12 и фолиевой кислоты применялось молоко и молочные продукты с низким содержанием жира [458]. Рекомендовалась диета с преобладанием в рационе питания полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), которые являются незаменимыми компонентами структур клеточных мембран и миелиновых оболочек [262]. Указанная диетическая стратегия достигалась при включении в рацион льняного масла, масла ростков пшеницы, рыбьего жира, масла ослинника или примулы [290]. В диету предлагалось включать люцерну, а также продукты, содержащие молочную кислоту (кислая капуста и кабачки) [479].

Кроме того, рекомендовалось адекватное потребление жидкости (1200–1700 мл в сутки) [10, 233]. В этот объем включалась жидкость, входящая в состав супов и других жидких блюд, а также содержание воды во фруктах [646]. Предпочтение отдавалось следующим видам питья: вода (в том числе минеральная без газа), некрепко заваренный чай (черный или зеленый), натуральные соки как прямого отжима, так и восстановленные (фруктовые, овощные, ягодные или смешанные) [399].

При наличии у детей запоров рекомендовали специальную диету с послабляющим эффектом (с включением волокон, пищевых отрубей, растительной клетчатки) [511, 591].

Детям со СМА рекомендовалось исключить из рациона питания ячмень, овес, пшеницу, рожь, кофе, шоколад, сахар, специи, жареные продукты, рафинированную пищу, а также любые промышленно обработанные, консервированные или замороженные продукты питания [474, 511]. Рекомендовался отказ от насыщенных и процессированных жиров, растительных масел, подвергшихся тепловой обработке и хранящихся вне холодильника [262, 332].

Подобной диеты рекомендовалось также придерживаться ближайшему окружению ребенка для создания и поддержания его благоприятного психологического состояния [458].

5.2 Немедикаментозная коррекция двигательных нарушений у больных спинальными мышечными атрофиями

Продолжающийся поиск эффективной, безопасной и доступной терапии СМА диктует необходимость комбинаторного подхода в лечении данной патологии с установлением топико-этиологического паттерна миогенного поражения, определением семиотики двигательных нарушений, модификацией методов нейрореабилитации, базирующихся на принципах терапевтической концепции вовлечения наименее задействованных групп мышц для выравнивания функциональных возможностей мышечного аппарата.

Целью ЛФК при СМА являлось вовлечение наименее задействованных групп мышц для выравнивания функциональных возможностей мышечного аппарата. В комплексе лечебных мероприятий у детей старше 5 лет применялась лечебная физкультура, направленная на усиление обменных процессов в менее пораженных мышечных группах с элементами стрейч-гимнастики (Рисунок 5.1).



Рисунок 5.1 – Основные направления терапевтического воздействия стрейч-гимнастики

В основе комплекса упражнений стрейч-гимнастики лежит миотатический рефлекс, способствующий тому, что в насильственно растянутой мышце происходит сокращение мышечных волокон, и она активизируется, усиливаются обменные процессы, происходит повышение мышечного тонуса [381, 518]. Этот вид гимнастики представляет собой упражнения с нагрузкой, при которых инструктор оказывает дозированное сопротивление движениям больного [400, 616]. При этом интенсивность выполнения упражнения по амплитуде движения максимальна, по степени напряжения мышцы – близка к максимальной. Длительность удержания мышечного напряжения – до 10 секунд, длительность интервалов отдыха – 5–7 секунд, количество повторений – до 5 раз на каждую группу мышц [261, 381]. На протяжении каждого упражнения нагружалась какая-то одна мышца, но чаще – группа мышц, которые находились в состоянии относительной гипотонии. Курс стрейч-гимнастики составлял 10–14 дней, во время проведения упражнений родителей и ребенка обучали индивидуальным занятиям с целью их проведения на дому. После выписки из стационара занятия проводились курсами по 10 дней с 10-ти дневным перерывом. Детям старшего возраста назначалась ЛФК с элементами аутоиммобилизации.

В комплекс упражнений включались подъязычная группа мышц, передняя и боковая прямые мышцы, верхняя и нижняя косые мышцы, разгибатели головы и шейного отдела позвоночника, ротаторы позвоночника, лестничные мышцы, трапецевидная мышца, грудино-ключично-сосцевидная мышца, сгибатели и разгибатели пальцев и кисти, передняя большеберцовая мышца.

Срединная группа мышц шеи (челюстно-подъязычная, грудино-щитовидная, щитоподъязычная, двубрюшная, лопаточно-подъязычная).

Упражнение. Положение больного: сидя, голова запрокинута. Одной рукой инструктор производит незначительное разгибание головы и тракцию вверх (оказывает давление вниз) и контролирует натяжение мышц. Противодействие пациента осуществляется приведением подбородка к груди (наклон головы вниз).

Аутоиммобилизация. Проводится смещение подбородка вверх, несколько запрокидывая голову.

Прямые (передняя и боковая) мышцы шеи.

Упражнение. Положение больного: на спине. Инструктор фиксирует голову пациента одной рукой за затылок, другой рукой фиксирует лоб. Движение инструктора заключается в наклоне головы вперед. Активное противодействие состоит в разгибании головы.

Аутоиммобилизация осуществляется в положении сидя. Пациент располагает руки вокруг головы – большие пальцы на нижней челюсти, остальные пальцы на затылке. Следующие движения аналогичны вышеописанным действиям инструктора.

Разгибатели головы и шеи (вертикальная порция трапецевидной мышцы, ременные мышцы головы и шеи, полуостистая мышца головы и шеи).

Упражнение. Положение больного: на спине. Ладони врача фиксируют (прижимая к кушетке) плечевые суставы пациента. Затылок ребенка располагается на локтевом сгибе руки инструктора, с последующим проведением приема наклона головы и сгибания шеи.

Аутоиммобилизация выполняется в положении сидя, при этом пальцы сцеплены в «замок» на затылке.

Сгибатели пальцев и кисти (глубокий сгибатель пальцев, поверхностный сгибатель пальцев, локтевой сгибатель запястья, лучевой сгибатель запястья).

Упражнение. Предплечье больного супинировано и разогнуто. Инструктор одной рукой фиксирует локтевой сустав, другой разгибает кисть за пальцы. Осуществляется произвольное сгибание пальцев и кисти ребенка.

Аутоиммобилизация. Положение: сидя. Свободной рукой пациент разгибает пальцы и кисть выпрямленной руки. Противодействие осуществляется за счет сгибания кисти.

Разгибатели кисти и пальцев (лучевой разгибатель запястья, локтевой разгибатель запястья, разгибатель пальцев).

Упражнение. Предплечье пациента больного разогнуто и пронировано. Инструктор одной рукой фиксирует локтевой сустав, другой сгибает кисть и

пальцы. Используется произвольное усилие больного – разгибание кисти и пальцев.

Аутоиммобилизация. Проводится свободной рукой, как было описано выше.

И все же одной из задач стрейч-гимнастики являлось увеличение объема движений в суставах, уменьшение и профилактирование контрактур. Основной комплекс, проводимый пациентам со СМА, включал упражнения на растяжение укороченных мышц, подколенных сухожилий, сгибателей предплечья и кисти, икроножной мышцы, мышц свода стоп. Подобные упражнения проводились инструкторами под наблюдением врача для каждой группы мышц, вовлеченной в патологических процесс, отдельно, длительность составляла не менее 10 минут, курс продолжался 10–14 дней.

Комплекс лечебной гимнастики обязательно включал дыхательные упражнения.

Эффективное и достаточное внешнее дыхание является стратегически важным для пациентов со СМА, у которых отмечается поражение дыхательной мускулатуры, приводящее к гиповентиляционным нарушениям [41, 639, 641]. Вторичная деформация грудной клетки, позвоночника, дегенеративные изменения в мышечных волокнах потенцируют респираторные нарушения [100, 379, 506]. Имеющиеся в литературе данные позволяют считать, что функциональные возможности дыхательных мышц возможно существенно увеличить с помощью специальных занятий [251, 514, 607, 658]. На этом и был основан разработанный комплекс дыхательной гимнастики для детей со СМА.

Обучение правильному дыханию рекомендовалось проводить в хорошо проветренной комнате: утром – до завтрака, вечером – после ужина.

Комплекс упражнений для дыхательной гимнастики [400, 597, 616].

Упражнение 1. Успокаивающее нижнее дыхание.

Неглубокий вдох носом, надувая живот, затем спокойный выдох без задержки дыхания.

Упражнение 2. Укрепляющее среднее дыхание.

Вдох воздуха носом, расширяя грудную клетку. Выдох спокойный, без задержки дыхания.

Упражнение 3. Учащенное дыхание (дыхание радости).

Ладони располагаются на ключице, производится вдох верхней частью грудной клетки. Дыхание неглубокое, немного учащенное, имитирующее дыхание человека, когда он обрадован.

Упражнение 4. Гармоничное полное дыхание.

Производится вдох вначале животом, потом средней и верхней частью грудной клетки. Вдох позволяет плавно заполнить грудь воздухом. Выдох долгий, неторопливый.

Упражнение 6. Энергетизирующее дыхание.

Осуществляется полный вдох через нос, задержка дыхания, а затем выполняется три резких выдоха через рот, при сложенных губах трубочкой, имитируя задувание свечи.

Упражнение 7. Стимулирующее дыхание.

Осуществляется полный вдох через нос, задержка дыхания на несколько секунд, а затем выдыхается воздух через сомкнутые зубы так, чтобы получился шипящий звук.

Упражнение 8. Релаксирующее дыхание.

В заключение дыхательной гимнастики ребенку предлагается спокойно подышать.

При выполнении дыхательной гимнастики каждый вид упражнений вначале занятий повторялся 3–4 раза, постепенно (каждые 5 дней) увеличивалось количество повторов до 15 раз. Средняя продолжительность занятий – до 30 минут. Во время проведения дыхательной гимнастики ребенку необходимо было придерживаться следующих условий выполнения упражнений: наклоняясь вперед и в сторону – выполнять выдох; выпрямляясь – вдох, поднимая руки перед собой, вверх, разводя их в стороны – вдох, опуская руки – выдох.

Прогрессирующая мышечная слабость приводит к ограничению двигательной функции туловища ребенка и сопровождается развитием

сколиотической деформации позвоночника различной степени выраженности, что во многом определяет тяжесть клинического течения и витальный прогноз заболевания [6, 7]. С целью снижения темпов прогрессирования сколиоза и сохранения функциональных двигательных возможностей использовали специальный точечный и сегментарный массаж спины, туловища и конечностей с применением мягких лекарственных форм для наружного применения с содержанием актовегина, хондроитинсульфата, что было направлено на стимуляцию метаболизма структурных образований мышц [102, 112] (Рисунок 5.2).



Рисунок 5.2 – Пациент К., 5 лет. Процедура проведения массажа

Комплекс реабилитационных мероприятий у детей со СМА направлен, прежде всего, на коррекцию двигательных нарушений через активацию компенсаторно-приспособительных возможностей организма и базируется на индивидуальной оценке характера и степени выраженности двигательных нарушений, что позволяет составлять персонализированную программу

реабилитационных мероприятий, включая методы мануальной коррекции вертеброгенных нарушений. Использование методов мануальной коррекции, в том числе приемов мобилизационного воздействия и постизометрической релаксации, позволяло задействовать имеющийся двигательный потенциал у детей со СМА с целью сохранения функциональных двигательных возможностей пациентов, снижения темпов прогрессирования сколиотической деформации позвоночника [176, 202, 479].

Применение методов мануальной коррекции проводилось с учетом степени выраженности и характера двигательных нарушений, функционального состояния мышц спины и позвоночника, индивидуальной чувствительности пациентов. Количество курсов мануального воздействия составляло от 3 до 5 в год. Процедуры носили щадящий характер и не вызывали негативных реакций со стороны пациентов и их родителей.

При проведении мануальной терапии использовались приемы мобилизации, постизометрической релаксации (ПИР) [202, 176].

Мобилизация шейно-грудного перехода.

Использовался прием латерофлексии в положении ребенка лежа на спине с одновременной тракцией шейно-грудного перехода и проработкой мягких тканей путем их растяжения с одновременной фиксацией второй рукой сверху противоположного плеча пациента (Рисунок 5.3).

Мобилизация ребер.

Манипуляция проводилась в положении пациента лежа на боку с заведенной за голову рукой. Врач находится сзади, одной рукой захватывает руку больного за плечо и во время выполняемого им выдоха другой рукой давит вниз, одновременно создавая этой рукой сопротивление посредством фиксации ладонью и разведенными большим и указательным пальцами соответствующих ребер.



Рисунок 5.3 – Ребенок М., 4 года.
Мобилизация шейно-грудного перехода

Мобилизация грудного отдела с помощью давления на поперечные отростки сверху вниз.

Прием проводится в положении пациента лежа на животе с вытянутыми вдоль туловища руками и повернутой в сторону головой. Осуществляется во время выдоха больного посредством давления скрещенными выпрямленными в локтевых суставах руками. Давление производится сверху вниз на поперечные отростки верхнего и нижнего позвонков одновременно справа и слева от позвоночника приложенными к поперечным отросткам разогнутыми в области гороховидных костей ладонями. При этом давление оказывается плечевым поясом.

Мобилизация поясничного отдела.

Процедура осуществляется в положении лежа на животе. Согнутая в коленном суставе нога врача используется в качестве рычага. Большой палец одной руки врач устанавливает на остистый отросток. Ладонью второй руки захватывает ногу больного и отводит ее до тех пор, пока не ощущает движение

позвонка под большим пальцем. Мобилизация осуществляется одновременным давлением на остистый отросток и смещением ноги больного.

ПИР ротаторов позвоночника.

Исходное положение врача – стоя, сбоку от пациента, лицом к нему. Одно предплечье врача фиксируется на гребне подвздошной кости ребенка, другое – в подмышечной впадине. Кисти рук фиксируют сегмент в поясничном отделе позвоночника. Врач производит ротацию в поясничном отделе позвоночника за счёт движения своих рук в противоположном направлении (Рисунок 5.4). Прием повторялся 3–4 раза.



Рисунок 5.4 – Постизометрическая релаксация мышц-ротаторов позвоночника

5.3 Персонализированная терапия стабилизации нейронопатии при спинальных мышечных атрофиях

Алгоритм поэтапной комплексной терапии, направленной на замедление развития и прогрессирования нейронопатии у детей со СМА во многом

основывался на показателях проводимой игольчатой ЭНМГ. При этом объем назначаемого лечения определялся значениями ПДЕ, фасцикулярной активностью исследуемых мышц, амплитудой ПДЕ.

Помимо традиционного таблетированного и инъекционного использования лекарственных препаратов, получен позитивный эффект от альтернативного метода введения препаратов – мезотерапии (мезопунктуры), в основе которой медикаментозная внутрикожная и подкожная инфильтрация точек акупунктуры [150, 539]. Методика ее состоит в следующем: с помощью инсулинового шприца через инъекционную иглу 8–12,7 мм вводят лекарственное средство в количестве 0,1–0,3 мл [276]. Согласно данным литературы, мезотерапия обеспечивает длительную стимуляцию точек акупунктуры и наибольшую вероятность целенаправленного воздействия непосредственно на двигательную точку при инфильтрации ее лекарственным веществом [371, 518, 654].

Основным терапевтическим эффектом мезопунктуры является активация эндогенных протективных механизмов: нейротрофичности, нейропротекции, нейропластичности и нейрогенеза [129, 464, 479].

Нейротрофичность – общее название секретируемых белков, поддерживающих жизнеспособность нейронов, стимулирующих их развитие и активность [102, 200].

Нейропротекция – сумма всех механизмов, направленных против повреждающих факторов и кратковременных эндогенных нейробиологических процессов [116, 650].

Нейропластичность – модулирование образования нейрональных соединений, изменения архитектуры и формирования новых синаптических связей [112, 644].

Нейрогенез – процесс формирования из стволовых нейрональных клеток новых клеток нервной ткани: нейронов, астроцитов, олигодендроцитов [336, 366].

При увеличении длительности ПДЕ по данным проведенной игольчатой ЭНМГ в диапазоне от 50 до 75 %, которое сопровождалось повышением амплитуды ПДЕ в диапазоне от 1 до 2 мВ, наличие фасцикулярной активности

мышечных волокон не более 2 у.е. в исследуемой мышце расценивалось как начальные проявления нейронопатии. На этой стадии была рекомендована мезопунктура с препаратами комбинированного метаболического действия [8, 58, 145, 160, 407, 408] (мельдоний или ацетилкарнитин – 0,5–1 мл, курс № 10) в двигательные точки менее вовлеченных в патологический процесс мышц нижних конечностей (передняя большеберцовая мышца, длинная и короткая малоберцовая мышцы, длинный разгибатель пальцев, икроножная мышца, камбаловидная мышца) и верхних конечностей (плечелучевая мышца, короткий лучевой разгибатель запястья, разгибатель пальцев, длинная мышца, отводящая большой палец кисти, локтевой сгибатель запястья, лучевой сгибатель запястья) (Рисунок 5.5).



Рисунок 5.5 – Проведение процедуры мезопунктуры

После курса мезопунктуры на длительный период (до 3 месяцев) назначались комбинированные препараты, действие которых обусловлены синергическими эффектами входящих в их состав компонентов [8, 120, 200, 517,

644]: пиридоксин + тиамин + цианокобаламин; янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин (в возрастных дозировках 1/4 – 1/2 таблетки 1–2 р/д).

Увеличение длительности ПДЕ выше 75 % от нормы в сочетании с повышением амплитуды ПДЕ более чем на 2 мВ на фоне нарастания интенсификации ПФЦ более 2 у.е., расценивалось как признак прогрессирования нейропатии. В этом случае с целью стимулирования метаболических процессов мотонейронов и уменьшения интенсификации их гибели назначался цитиколин [66, 102, 137]. Препарат вводился с помощью мезопунктуры в зоны шейного и поясничного утолщения (V11-13, IG15, V21-28) в дозе 0,1 мл на точку, до 8 точек на процедуру, курс № 10). По окончании курса мезопунктуры рекомендовали прием пероральной формы цитиколина в дозе 250–500 мг/сутки, курс 3 месяца (Рисунок 5.6).

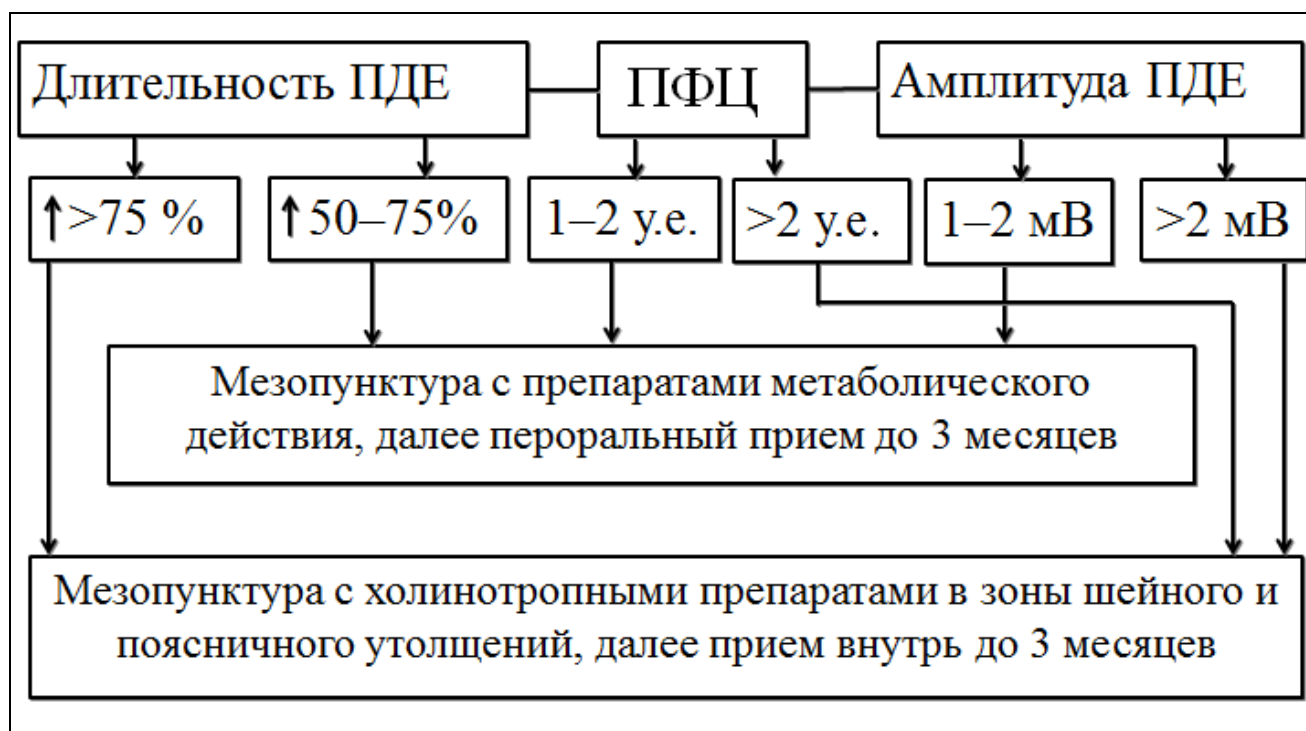


Рисунок 5.6 – Алгоритм дифференцированной терапии, направленной на замедление процессов нейропатии

5.4 Возможности патогенетической терапии вторичной аксональной невропатии у пациентов со спинальными мышечными атрофиями

Алгоритм поэтапной комплексной терапии вторичного аксонопатического поражения базировался на результатах стимуляционной ЭНМГ, полученных в различные периоды течения заболевания. Снижение амплитуды М-ответа у детей со СМА 2 типа (с диапазоном значений от 1 до 0,6 мВ) и у детей со СМА 3 типа (интервал – от 2 до 1,6 мВ), наличие ПОВ не более 2 у.е. в исследуемой мышце трактовались как начальные проявления вторичной аксонопатии. На этой стадии было рекомендовано использование ипидакрина в виде мезопунктурных инъекций в рефлексотерапевтические точки дистальных отделов нижних конечностей (Рисунок 5.5): RP4-7, E40-43, V58-60, F2-6 по 0,5–1 мл, курс № 10, до 10 точек на процедуру, с последующим переходом на длительный (до 2 месяцев) пероральный прием препарата в дозировке 5–20 мг/сутки (Рисунок 5.7).



Рисунок 5.7 – Алгоритм дифференцированной терапии вторичной аксональной невропатии у пациентов со СМА 2 и 3 типа

Значения амплитуды М-ответа ниже 0,6 мВ у пациентов со СМА 2 типа и ниже 1,6 мВ у пациентов со СМА 3 типа, которые фиксировались на фоне нарастания интенсификации ПОВ более 2 у.е., являлись свидетельством усиления процессов аксональной дегенерации. Руководствуясь современными сведениями о лекарственных средствах с изученным механизмом действия и с доказанной эффективностью при неврогенных поражениях [68, 112, 136], пациентам назначалась терапия, направленная на потенцирование аксоплазматического транспорта, включая актовегин в дозе 50–200 мг/сутки в сочетании с тиоктовой кислотой (40–80 мг/сутки) длительностью до 2 месяцев (Рисунок 5.5).

5.5 Модель патогенетической поэтапной терапии миогенных нарушений у пациентов со спинальной мышечной атрофией

Изучение данных поверхностной ЭНМГ в различные периоды течения заболевания у обследованных детей способствовало раннему выявлению признаков вторичного миогенного поражения. Обнаружение девиации максимальной амплитуды потенциалов и девиации средней частоты потенциалов на 30–55 %, что сопровождалось наличием единичных ПФ в пределах 1–2 у.е. в исследуемой мышце, обозначалось как начальные признаки вторичного миогенного поражения. На этой стадии патологических нарушений мышечного аппарата рекомендовался курс нейрометаболической терапии, воздействующей на различные уровни мышечного комплекса [8, 28, 37, 55, 64, 71, 77, 152, 155, 369]: убихинон (2 мг/кг/сутки – до 3 месяцев) с последующим переходом на прием левокарнитина (50 мг/кг/сутки – до 45 дней) или цитруллина малат (0,5–1 мг/сутки – до 1 месяца) (Рисунок 5.8).

Нарастание девиации максимальной амплитуды потенциалов и девиации средней частоты потенциалов более чем на 55 %, интенсификация фибрилляторной активности более чем на 2 у.е. расценивались как вторичная миогенная прогрессия. В таких случаях назначался курс внутривенного

введения фосфокреатинина в дозе 50–100 мг/сутки в общей сложности до 5 инъекций 1 раз в 3 дня. Впоследствии рекомендовали прием таблетированных форм соединений с подобными фармакологическими свойствами [70, 155, 593, 649]: креатин моногидрат (250–1000 мг/сутки, до 1 месяца) в сочетании с длительным применением альфакальцидола (1–3 мкг/сутки, до 3 месяцев) (Рисунок 5.8).

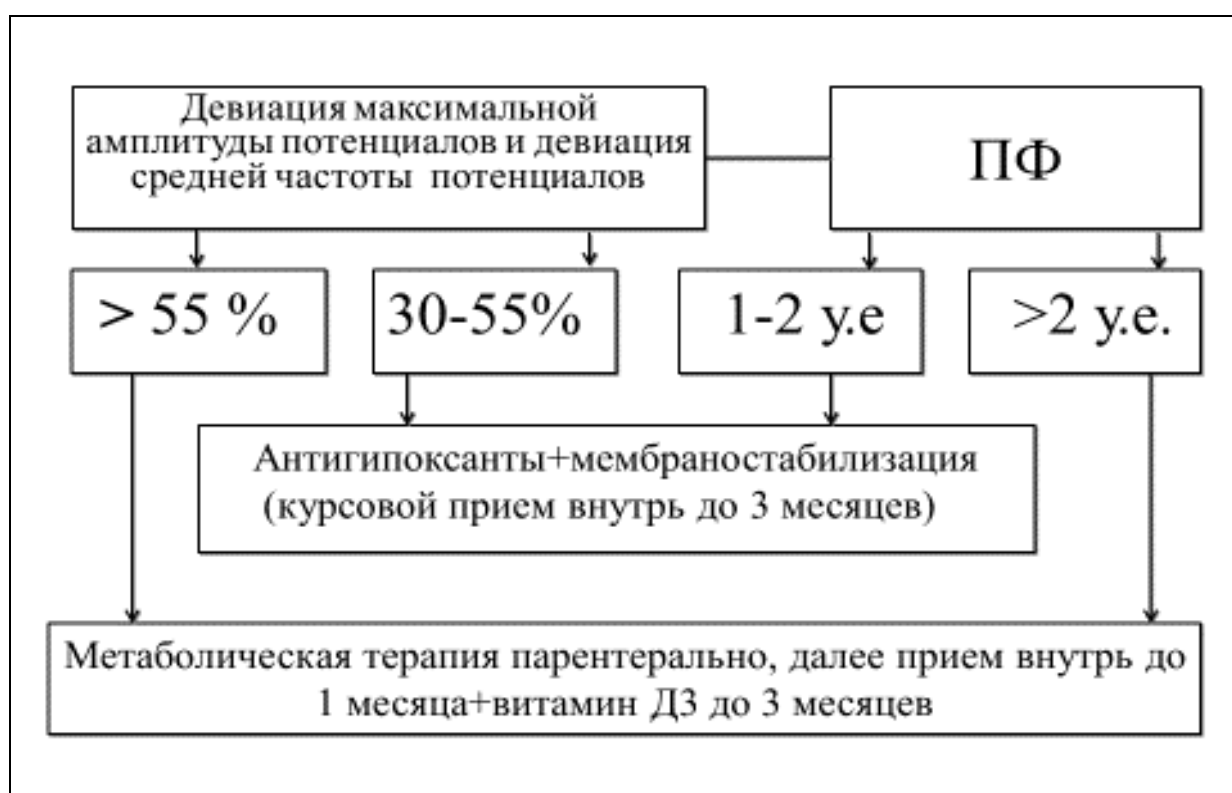


Рисунок 5.8 – Алгоритм дифференцированной терапии миогенных нарушений у пациентов со СМА 2 и 3 типа

5.6 Реабилитационная программа костно-суставных нарушений у детей с проксимальными формами спинальных мышечных атрофий

Снижение силы и тонуса аксиальной группы мышц туловища у пациентов со СМА сопровождается формированием деформаций позвоночного столба

различной степени тяжести, что приводит к снижению двигательной активности детей, нарушению функционирования внутренних органов [99, 245, 350, 468, 479, 615].

На основании результатов оценки по шкалам функциональных возможностей у детей со СМА и с учетом данных проведенного ЭНМГ-обследования определялся объем лечебных мероприятий при формировании нейрогенных контрактур.

Балльная оценка в диапазоне 15–9 баллов по шкале MHS или более 16 баллов по шкале RHS (в группе со СМА 2 типа), показатели балльной оценки в пределах 29–26 баллов по шкале MHS или более 45 баллов по шкале RHS (в группе со СМА 3 типа) расценивались как начальная стадия формирования нейрогенных контрактур. На данном этапе костно-суставных нарушений конечностей был рекомендован суставной и точечный массаж с применением мягких лекарственных форм для наружного применения с содержанием актовегина, хондроитинсульфата, направленных на стимуляцию метаболизма структурных образований мышц [102, 112, 116, 576]. Массаж проводили 4 курса в год с интервалом в 2 месяца по 15 сеансов на каждый курс. После сеанса суставного массажа инструктор проводил разработку пораженных суставов в сочетании с приемами стрейч-гимнастики. Манипуляции носили щадящий характер и не вызывали негативных реакций со стороны пациентов и их родителей.

Показатели балльной оценки менее 9 баллов по шкале MHS и менее 16 баллов по шкале RHS у пациентов со СМА 2 типа, значения менее 45 баллов по шкале RHS у детей со СМА 3 типа было расценены как стадия формирования стойких нейрогенных контрактур. В этих случаях к комплексной реабилитационной программе костно-суставных нарушений (с целью функциональной адаптации конечностей) дополнительно назначались технические средства ортопедической направленности, включая использование подвижных подставок для рук или поддерживающих повязок. Эти действия были направлены на увеличение активной области движений для улучшения их

функциональных возможностей. Кроме того, рекомендовали накладывание шин для сохранения диапазона движений и профилактирования болевого синдрома [322, 619, 633]. Совместно с ортопедами рассматривался вопрос о целесообразности этапного гипсования суставов при стойких контрактурах, что особенно актуального с позиции сохранности амбулации у пациентов [479, 502, 579].

В ряде случаев на стадии устойчивого прогрессирования симптоматики со стороны костно-суставной системы фиксировалось усиление аксональной дегенерации, что подтверждалось электронейромиографическим исследованием. Выявление по данным стимуляционной ЭНМГ признаков аксональной невропатии в виде снижения амплитуды М-ответа менее 0,6 мВ (у пациентов группы со СМА 2 типа) и менее 1,6 мВ (у больных из группы со СМА 3 типа) расценивалось как признак устойчивого прогрессирования нейрогенных контрактур. Опираясь на имеющиеся литературные сведения [68, 102, 112, 136] и проведенное исследование, в схему терапии подобных нарушений был включен актовегин в дозе 50–200 мг/сутки в сочетании с тиоктовой кислотой (40–80 мг/сутки) – до 2 месяцев с повторением курса через 3 месяца (Рисунок 5.9).

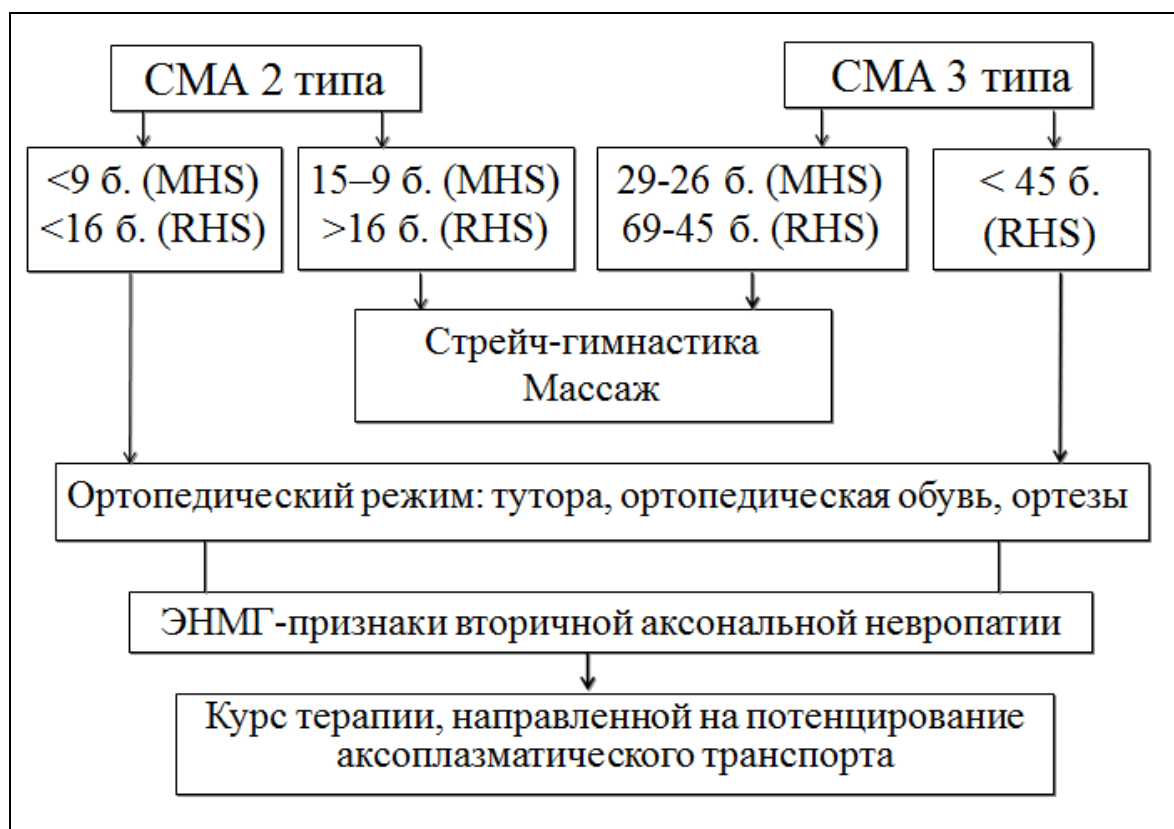


Рисунок 5.9 – Алгоритм дифференцированного комбинаторного лечения нейрогенных контрактур у детей со СМА 2 и 3 типа

Одним из стратегических подходов, оказывающих существенное влияние на течение, прогноз и качество жизни детей со СМА, являлась ранняя диагностика и коррекция нейромышечного сколиоза.

Обнаружение по данным рентгенологического исследования показателей величины деформационного угла бокового отклонения по Коббу менее 10° соответствовало начальным проявлениям сколиотической деформации позвоночного столба - 1 степени тяжести сколиоза (согласно клинικο-рентгенологической классификации Кобба) [385]. На данной стадии рекомендовалось ношение мягкого корсета, но не более 6 часов в сутки, преимущественно в периоды наибольшей нагрузки на позвоночный столб, лечебная физкультура, точечный массаж паравертебральных мышц (Рисунок 5.10).

Увеличение сколиотической деформации позвоночника в диапазоне 10° – 25° угла Кобба, соответствующей 2 степени тяжести согласно клинорентгенологической классификации Кобба, трактовалось как прогрессирование симптоматики нейромышечного сколиоза [385, 481, 605]. Руководствуясь современными сведениями о лекарственных средствах с изученным механизмом действия с доказанной эффективностью, назначали метаболическую терапию, воздействующей на различные уровни мышечного комплекса [112, 116, 150], считали целесообразным проведение мезопунктуры паравертебральных зон микродозами нейропептидов (церебролизин, кортексин по 0,1 мл на точку введения, курс № 10). Рекомендовалось пролонгированное применение индивидуализированных ортезов для спины, ношение полужестких 6-реберных корсетов. Опираясь на имеющиеся литературные сведения [176, 202] и проведенные нами исследования, для коррекции рефлекторно-тонических нарушений, возникающих вследствие сколиотической деформации, проводились курсы щадящей мануальной терапии с применением приемов мобилизации и постизометрической релаксации (Рисунок 5.3, рисунок 5.4).

Случаи обнаружения показателей величины деформационного угла Кобба в диапазоне от 26° до 50° , что соответствует 3 степени тяжести сколиоза [385], расценивались как стадия тяжелой сколиотической деформации, пациентам было рекомендовано использование индивидуализированного ортеза, ношение жесткого корсета с целью предупреждения облитерации внутренних органов (Рисунок 5.10).

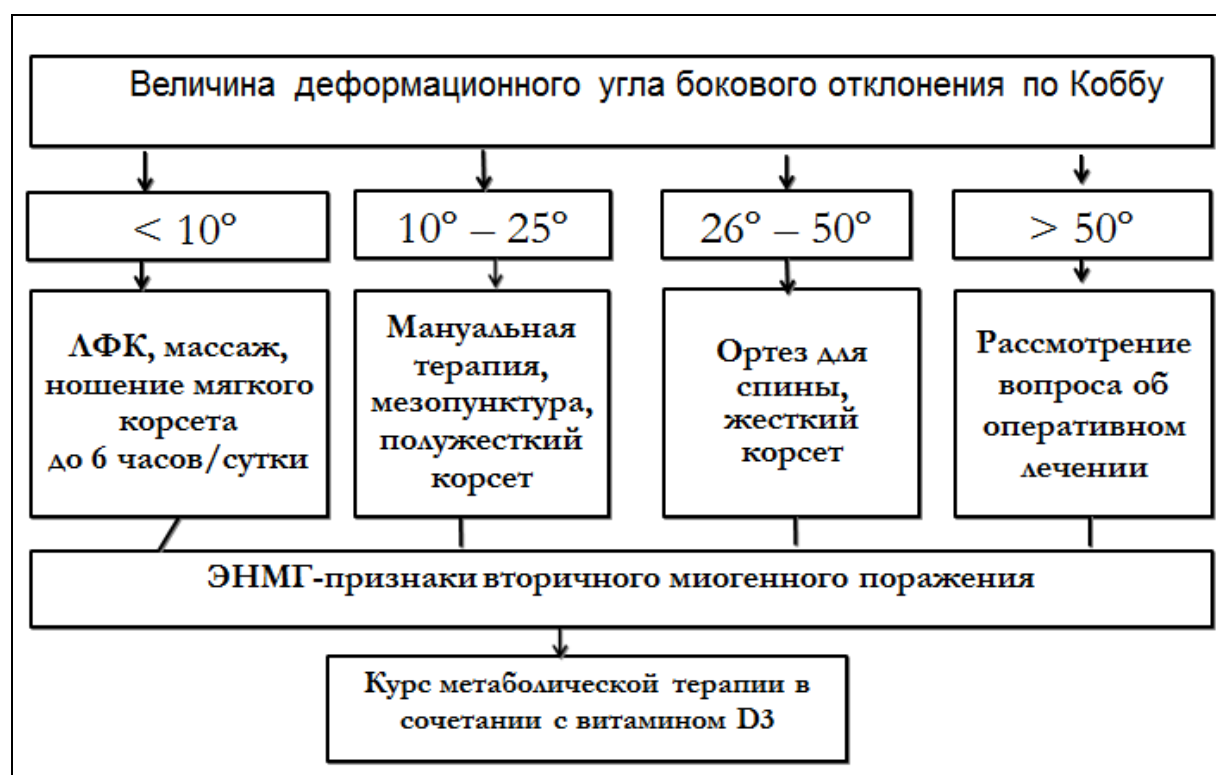


Рисунок 5.10 – Алгоритм дифференцированного комбинаторного лечения нейромышечного сколиоза

В ряде случаев (при увеличении кривой угла Кобба $\geq 50^\circ$ (4 степень тяжести сколиоза) и скорости прогрессирования ($\geq 10^\circ$ в год)) совместно с ортопедами рассматривался вопрос о возможности оперативного лечения деформации позвоночного столба (Рисунок 5.10).

Таким образом, персонализированный проактивный подход к терапии, основанный на внимательном изучении топико-этиологического паттерна миогенного поражения, раннем выявлении признаков, оказывающих негативное влияние на течение заболевания, использовании современных шкал для оценки двигательных возможностей пациента, всестороннем анализе результатов инструментальных методов исследования с проведением динамического мониторинга представляет важное значение с точки зрения разработки максимально возможного спектра лечебных мероприятий.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ МЕТОДОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ СПИНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ АТРОФИЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

6.1 Мониторинг балльной оценки функциональных возможностей по шкале RHS и MHS

При обследовании двигательных возможностей детей с различными фенотипическими вариантами СМА установлено, что у пациентов со СМА 2 типа двигательные возможности по результатам тестирования по шкале MHS существенно ниже в сравнении с показателями у больных со СМА 3 типа.

Количество баллов в фенотипической группе со СМА 3 типа в начале исследования было в 2,5 раза больше, чем в группе со СМА 2 типа ($p < 0,0001$) (Таблица 6.1). По истечении одного года балльная оценка по шкале MHS снизилась у детей ГС-2 на 24,12 % ($p = 0,0022$), у детей ОГ-2 снижение составило 10,62 % ($p = 0,0019$). Статистически значимых различий показателей балльной оценки между сравниваемыми группами не получено ($p = 0,1184$) (Таблица 6.1). За аналогичный период у пациентов ОГ-3 балльная оценка по шкале MHS снизилась на 1,75 % ($p = 0,0173$), в то время как в ГС-3 отрицательная динамика составила 5,44 % ($p = 0,0032$) (Таблица 6.1). В значениях балльных оценок по шкале MHS существенных различий в ОГ-3 и ГС-3 отмечено не было ($p = 0,5436$). Полученные результаты мониторингирования свидетельствовали об однородности функционального уровня в ОГ2 – ОГ3 и ГС2 – ГС3, чего и следовало ожидать, учитывая тяжелый генетический характер изучаемой патологии.

Таблица 6.1 – Показатели балльной оценки функциональных возможностей по шкале MHS: исходные данные и данные через 1 год от начала исследования ($M \pm m$)

Группа (СМА)	$M \pm S$, исходные данные	$M \pm S$, 1 год	Уровень p
ОГ2	$11,30 \pm 2,17$	$10,10 \pm 0,44$	0,0019
ГС2	$12,14 \pm 1,79$	$9,21 \pm 0,43$	0,0022
ОГ3	$28,60 \pm 0,65$	$28,10 \pm 0,71$	0,0173
ГС3	$28,50 \pm 1,15$	$26,95 \pm 1,00$	0,0032

Через 3 года показатели функциональных возможностей исследуемых пациентов со СМА 2 и 3 типа, с учетом возрастного критерия, измеренные по шкале RHS, указывали на более тяжелое клиническое течение в группах сравнения: балльная оценка по шкале RHS у детей ОГ-2 была на 34,55 % выше, чем в группе сравнения ($p = 0,0004$) (Таблица 6.2). Подобная тенденция отмечена и у детей ОГ-3, у которых двигательные возможности на 19,47 % были выше, чем в ГС-3 ($p = 0,0015$). Через 2 года от предыдущей контрольной временной отметки снижение значений балльных оценок по шкале RHS было выше в ГС-2 – ГС-3: в 2,09 раза у пациентов со СМА 2 типа, в 1,41 раза у детей со СМА 3 типа ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно) (Таблица 6.2). Существенно менее выраженная отрицательная динамика функциональных возможностей в ОГ-2 – ОГ-3 свидетельствует о позитивном влиянии персонализированной терапии, позволяющей сохранить двигательный потенциал детей со СМА, воздействуя на патофизиологические механизмы течения заболевания [40, 107, 585, 607].

Таблица 6.2 – Мониторинг показателей балльной оценки функциональных возможностей по шкале RHS через 3 и 5 лет от начала исследования ($M \pm m$)

Группа (СМА)	$M \pm S$, 3 года	$M \pm S$, 5 лет	Уровень p
ОГ-2	$19,25 \pm 0,81$	$17,02 \pm 0,28$	0,0110
ГС-2	$12,36 \pm 0,74$	$8,14 \pm 0,36$	0,0010
ОГ-3	$60,08 \pm 2,23$	$56,24 \pm 3,70$	0,3782
ГС-3	$48,38 \pm 2,60$	$39,88 \pm 2,19$	0,0168

6.2 Мониторинг показателей мышечной силы по шкале Хаммерсмит и шкале L. McPeak

Через 1 год от начала исследования в ОГ-2 и ОГ-3 в дистальных отделах верхних конечностей отмечено умеренное снижение показателей силы мышц по шкале Хаммерсмит: на 3,92 % ($p = 0,0119$) у детей ОГ-2 и 3,76 % ($p = 0,0131$) у пациентов ОГ-3, в то время как у детей ГС-2 и ГС-3 выявлено более выраженное снижение: на 13,64 % ($p = 0,0108$) у детей ГС-2 и 11,72 % ($p = 0,0004$) у больных ГС-3. За аналогичный период в ОГ-2 снижение значений мышечной силы в дистальных отделах нижних конечностей составило 4,41 %, в то время как у пациентов ГС-2 – 15,60 % ($p = 0,0736$). В меньшей степени представлен разрыв в значениях снижения мышечной силы в дистальных отделах нижних конечностей у детей со СМА 3 типа. В ОГ-3 он составил 3,17 %, в ГС-3 – 10,97 % ($p = 0,3241$). Наибольшая разница в значениях снижения мышечной силы была представлена при тестировании проксимальных отделов у пациентов со СМА 2 типа. Данный параметр в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей в ГС-2 был ниже в 1,84 раза и 1,78 раза соответственно. У детей со СМА 3 типа за

аналогичный промежуток времени значения силы мышц в проксимальных отделах верхних конечностей ОГ-3 и ГС-3 существенных различий не имели. Стоит отметить у пациентов со СМА 2 и 3 типов выявленную схожесть топики-этиологической детерминации миогенного поражения в виде наименьшего вовлечения дистальных групп мышц, этот показатель в среднем на 0,93 балла выше в ОГ-2 и ОГ-3 (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Показатели мышечной силы по шкале Хаммерсмит: исходные данные и данные через 1 год от начала исследования

Группа СМА	Показатель	М ± S, исходные данные	М ± S, 1 год	Уровень р
ОГ-2	дистальные отделы рук	10,20 ± 0,65	9,80 ± 0,88	0,0119
	проксимальные отделы рук	4,03 ± 0,77	3,68 ± 0,89	0,0942
	дистальные отделы ног	8,50 ± 0,75	8,12 ± 0,76	0,0242
	проксимальные отделы ног	2,02 ± 0,36	1,78 ± 0,53	0,0280
ГС-2	дистальные отделы рук	9,43 ± 0,94	8,14 ± 0,77	0,0108
	проксимальные отделы рук	3,00 ± 0,68	2,00 ± 0,78	0,0087
	дистальные отделы ног	7,79 ± 0,89	6,57 ± 0,76	0,0093
	проксимальные отделы ног	1,57 ± 0,51	1,00 ± 0,39	0,0330
ОГ-3	дистальные отделы рук	17,00 ± 1,08	16,36 ± 0,86	0,0131
	проксимальные отделы рук	14,16 ± 0,75	13,44 ± 0,65	0,0035
	дистальные отделы ног	15,16 ± 0,90	14,68 ± 0,90	0,0144
	проксимальные отделы ног	8,64 ± 0,64	7,68 ± 0,80	0,0003
ГС-3	дистальные отделы рук	17,06 ± 0,68	15,06 ± 0,77	0,0004
	проксимальные отделы рук	14,12 ± 0,96	13,25 ± 0,77	0,0535
	дистальные отделы ног	14,81 ± 0,75	13,19 ± 0,66	0,0010
	проксимальные отделы ног	8,06 ± 0,85	6,75 ± 0,68	0,0022

Таким образом, анализ динамики показателей силы мышц по шкале Хаммерсмит через 1 год от начала исследования статистически значимых различий в основных группах и группах сравнения не выявил. В то же время стоит отметить наметившуюся тенденцию к более высоким показателям мышечной силы в основных группах, свидетельствующую о более высоком уровне двигательных функций.

При проведении оценивания мышечной силы по шкале L. McPeak у детей из группы со СМА 3 типа в возрасте старше 3 лет в начале исследования статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было (Таблица 6.4). Через 1 год значения мышечной силы в дистальных отделах верхних и нижних конечностей и проксимальных отделах верхних конечностей ОГ-3 и ГС-3 существенно не изменились. В то же время за аналогичный период в ГС-3 наблюдалось более выраженное снижение показателей силы мышц проксимальных отделов нижних конечностей: балльная оценка по шкале у детей ОГ-3 была выше на 19,48 % ($p = 0,0440$) (Таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Показатели мышечной силы по шкале L. McPeak: в начале исследования и через 1 год от начала исследования ($M \pm S$)

Группа СМА	Группы мышц	Исходные данные	1 год	p
ОГ-3	дистальные отделы рук	$4,36 \pm 0,49$	$4,40 \pm 0,50$	0,9549
	проксимальные отделы рук	$3,12 \pm 0,33$	$2,96 \pm 0,45$	0,7768
	дистальные отделы ног	$3,76 \pm 0,44$	$3,12 \pm 0,60$	0,3982
	проксимальные отделы ног	$2,64 \pm 0,49$	$2,72 \pm 0,46$	0,9062
ГС-3	дистальные отделы рук	$4,62 \pm 0,50$	$4,31 \pm 0,48$	0,6587
	проксимальные отделы рук	$3,00 \pm 0,37$	$2,94 \pm 0,25$	0,8942
	дистальные отделы ног	$4,00 \pm 0,37$	$2,88 \pm 0,81$	0,2206
	проксимальные отделы ног	$2,88 \pm 0,50$	$2,19 \pm 0,40$	0,2919

Через 3 года показатели мышечной силы исследуемых пациентов с учётом возрастного критерия, измеренные по шкале L. McPeak, указывали на различный уровень двигательных возможностей в группах со СМА 3 типа: у обследованных детей ОГ-3 значения мышечной силы в дистальных отделах верхних конечностей в 1,31 раза были выше аналогичного показателя в ГС-3 ($p = 0,0349$), мышечная сила в проксимальных отделах верхних конечностей у детей ОГ-3 в 1,7 раза была выше, чем в ГС-3 ($p = 0,0002$), показатели силы мышц дистальных отделов нижних конечностей у детей ОГ-3 были выше в 1,25 раза аналогичного показателя в ГС-3 ($p = 0,0323$), мышечная сила в проксимальных отделах нижних конечностей в ОГ-3 была выше в 1,47 раза данного значения в ГС-3 ($p = 0,0178$) (Таблица 6.5).

Похожую ситуацию наблюдали с мышечной силой проксимальных отделов верхних конечностей у пациентов со СМА 2 типа, показатели которой в 2,04 раза выше в ОГ-2 ($p = 0,0102$) (Таблица 6.5). Через три года от начала исследования уровень двигательных возможностей по-прежнему был выше в ОГ-2 и ОГ-3. Наиболее существенная разница в значениях мышечной силы у детей со СМА 2 типа была получена в дистальных и проксимальных отделах верхних конечностей: в ОГ-2 этот показатель в 1,97 раза ($p < 0,0001$) и 1,83 раза ($p = 0,0034$) соответственно был выше, чем в ГС-2.

Подобная ситуация наблюдалась у детей со СМА 3 типа, у которых наиболее существенные различия в показателях мышечной силы были получены в дистальных отделах верхних конечностей: в ОГ-3 они были выше в 1,51 раза ($p = 0,0220$) (Таблица 6.5).

Существенно более высокие показатели мышечной силы в ОГ-2 и ОГ-3 свидетельствуют о позитивном влиянии персонализированной терапии, позволившей замедлить темпы прогрессирования заболевания. Глубокий топико-этиологический клинический анализ миогенного поражения, дополненный данными ЭНМГ-исследований, дает возможность своевременно выявлять развитие патологических симптомов со стороны мышечной системы, что

обеспечивает возможность их целенаправленной коррекции и сохранения более высокого уровня двигательных возможностей у пациентов со СМА.

Таблица 6.5 – Мониторинг показателей мышечной силы по шкале L. McPeak через 3 года и 5 лет от начала исследования

Группа СМА	Показатель	М ± S, 3 года	М ± S, 5 лет	Уровень р
ОГ-2	дистальные отделы рук	3,08 ± 0,35	2,82 ± 0,38	0,0108
	проксимальные отделы рук	1,90 ± 0,63	1,70 ± 0,46	0,1330
	дистальные отделы ног	2,80 ± 0,41	1,90 ± 0,84	< 0,0001
	проксимальные отделы ног	1,08 ± 0,27	0,60 ± 0,59	0,0004
ГС-2	дистальные отделы рук	2,43 ± 0,76	1,43 ± 0,51	0,0068
	проксимальные отделы рук	0,93 ± 0,62	0,93 ± 0,47	1,0000
	дистальные отделы ног	2,21 ± 0,80	1,50 ± 0,65	0,0367
	проксимальные отделы ног	1,07 ± 0,27	0,50 ± 0,52	0,0180
ОГ-3	дистальные отделы рук	3,92 ± 0,81	2,44 ± 0,51	< 0,0001
	проксимальные отделы рук	2,76 ± 0,44	1,92 ± 0,28	0,0001
	дистальные отделы ног	3,28 ± 0,46	3,04 ± 0,61	0,1536
	проксимальные отделы ног	2,12 ± 0,33	1,72 ± 0,54	0,0191
ГС-3	дистальные отделы рук	3,00 ± 0,89	1,62 ± 0,50	0,0016
	проксимальные отделы рук	1,62 ± 0,50	1,56 ± 0,51	0,7353
	дистальные отделы ног	2,62 ± 0,50	2,19 ± 0,75	0,0858
	проксимальные отделы ног	1,44 ± 0,51	1,25 ± 0,58	0,3105

6.3 Оценка эффективности терапии спинальных мышечных атрофий по данным электронейромиографии

6.3.1 Мониторинг показателей игольчатой электронейромиографии

Объективным методом выбора тактики персонализированной терапии СМА с учетом не только клинических проявлений заболевания, но и патофизиологических механизмов ее развития и течения, является метод ЭНМГ. Кроме того, ЭНМГ-мониторинг позволяет оценивать эффективность проводимых лечебных мероприятий, прогнозировать характер течения заболевания и определять стратегию дальнейших терапевтических мероприятий.

Проведенное в дебюте работы ЭНМГ-исследование определило, что увеличение длительности ПДЕ у обследованных детей со СМА 3 типа было на 7,7 % больше в сравнении с группой со СМА 2 типа ($p = 0,0006$) (Таблица 6.6). Если расценивать увеличение длительности ПДЕ как проявление компенсаторного увеличения размеров двигательных единиц в ответ на дегенерацию нейронов спинного мозга [59, 226, 623], то полученные результаты свидетельствуют о более высоких компенсаторных возможностях у детей со СМА 3 типа. Указанный факт подтверждается данными амплитуды ПДЕ: она была на 13,4 % больше у пациентов со СМА 3 типа в сравнении с данными в группе со СМА 2 типа ($p = 0,0455$) (Таблица 6.6), что указывает на более тяжелый характер течения заболевания в группе детей со СМА 2 типа. Спонтанная активность двигательных единиц в виде ПФЦ, которые также являются маркером активности процесса повреждения мотонейронов спинного мозга [82, 533, 623], на ранних этапах заболевания существенных различий у детей с различными фенотипическими вариантами СМА не имела ($p = 0,0912$) (Таблица 6.6). Обращает на себя внимание обнаруженное существенное увеличение показателей ПОВ в группе больных со СМА 2 типа: этот показатель в группе со СМА 2 типа превышал аналогичный параметр у детей со СМА 3 типа в 4,7 раза ($p < 0,0001$).

Количество ПФ у детей со СМА 2 и 3 типа значимых различий в начале заболевания не имело ($p = 0,8266$). Бесспорно, полученные данные являются свидетельством того, что недостаточная импульсация из мотонейронов спинного мозга сопровождается развитием вторичных изменений в мышечных волокнах и периферической нервной системе, что оказывает влияние на характер клинического течения заболевания. Значительное повышение количества ПФ является подтверждением развития миопатического процесса [20, 03, 577], а выявление значительного количества ПОВ можно трактовать как проявление вторичного неврогенного поражения [39, 81], что является неотъемлемой частью патофизиологических механизмов течения СМА. В целом, полученные нами данные о наличии спонтанной активности ПФ и регистрация ПОВ свидетельствовали о более тяжелых нарушениях неврогенного и миогенного характера в группе пациентов со СМА 2 типа.

Через 1 год от начала заболевания длительность ПДЕ у детей ОГ-2 увеличилась на 14,83 %, в то время как в ГС-2 она составила 28,32 % ($p < 0,0001$). Еще более весомая разница, достигшая трехкратных значений, получена при изучении длительности ПДЕ у детей со СМА 3 типа: в ОГ-3 увеличение показателей составило 6,49 %, в ГС-3 – 19,33 % ($p = 0,0312$). Последующий анализ длительности ПДЕ в различные временные промежутки выявил ожидаемое его увеличение с разницей в показателях между ОГ-2 – ОГ-3 и ГС-2 – ГС-3, который достигал двух- и трехкратных значений соответственно и сохранялся до окончания исследования (Таблица 6.6). Отмеченная тенденция указывает на различные темпы прогрессирования заболевания, которые были выше в ГС-2 и ГС-3, о чем свидетельствует более напряженное состояние компенсаторно-приспособительных процессов.

Таблица 6.6 – Мониторинг показателей игольчатой ЭНМГ ($M \pm m$)

Группа (СМА)	Показатель, ед. изм.	$M \pm S$, исходные данные	$M \pm S$ (%), 1 год	$M \pm S$ (%), 3 года	$M \pm S$ (%), 5 лет	Уровень р
ОГ-2	Длительность ПДЕ (% повышение)	$49,05 \pm 2,98$	$56,32 \pm 3,35$	$71,43 \pm 3,14$	$102,07 \pm 2,3$	$< 0,0001$
ГС-2		$49,88 \pm 4,36$	$64,00 \pm 3,82$	$93,29 \pm 3,16$	$135,08 \pm 6,12$	$< 0,0001$
ОГ-3		$53,51 \pm 4,23$	$56,99 \pm 2,89$	$63,63 \pm 2,09$	$70,32 \pm 1,75$	$< 0,0001$
ГС-3		$52,36 \pm 5,78$	$62,48 \pm 5,75$	$71,45 \pm 7,06$	$88,21 \pm 2,54$	$< 0,0001$
ОГ-2	Амплитуда ПДЕ – (мВ)	$1,69 \pm 0,22$	$2,54 \pm 0,54$	$2,67 \pm 0,93$	$3,05 \pm 0,73$	$< 0,0001$
ГС-2		$1,67 \pm 0,17$	$2,32 \pm 0,51$	$2,73 \pm 0,95$	$3,55 \pm 1,11$	$< 0,0001$
ОГ-3		$1,89 \pm 0,32$	$1,99 \pm 0,13$	$2,24 \pm 0,16$	$2,45 \pm 0,29$	$< 0,0001$
ГС-3		$1,93 \pm 0,28$	$1,99 \pm 0,11$	$2,15 \pm 0,17$	$2,18 \pm 0,61$	$0,1803$
ОГ-2	Потенциалы фасцикуляции (у. е.)	$1,65 \pm 0,66$	$3,02 \pm 0,28$	$7,42 \pm 1,20$	$9,12 \pm 1,29$	$< 0,0001$
ГС-2		$2,00 \pm 0,55$	$7,93 \pm 0,27$	$12,14 \pm 1,17$	$14,93 \pm 1,86$	$< 0,0001$
ОГ-3		$2,12 \pm 0,33$	$3,08 \pm 0,28$	$4,60 \pm 0,50$	$5,16 \pm 0,37$	$< 0,0001$
ГС-3		$2,12 \pm 0,34$	$4,25 \pm 0,45$	$6,56 \pm 0,51$	$8,88 \pm 0,89$	$< 0,0001$
ОГ-2	Потенциалы фибрилляции (у. е.)	$0,50 \pm 0,51$	$0,80 \pm 0,76$	$1,15 \pm 0,77$	$2,05 \pm 0,88$	$< 0,0001$
ГС-2		$0,57 \pm 0,51$	$2,79 \pm 0,43$	$4,00 \pm 0,78$	$5,29 \pm 1,27$	$< 0,0001$
ОГ-3		$0,36 \pm 0,49$	$0,56 \pm 0,77$	$0,84 \pm 0,69$	$1,60 \pm 0,65$	$< 0,0001$
ГС-3		$0,19 \pm 0,40$	$1,50 \pm 1,10$	$2,25 \pm 1,13$	$3,25 \pm 0,45$	$< 0,0001$
ОГ-2	Положительные острые волны (у. е.)	$0,98 \pm 0,28$	$1,48 \pm 0,96$	$2,20 \pm 0,85$	$2,62 \pm 0,93$	$< 0,0001$
ГС-2		$0,86 \pm 0,53$	$3,36 \pm 0,74$	$3,64 \pm 0,63$	$4,07 \pm 0,92$	$< 0,0001$
ОГ-3		$0,16 \pm 0,37$	$0,72 \pm 0,74$	$1,64 \pm 0,70$	$2,28 \pm 0,74$	$< 0,0001$
ГС-3		$0,25 \pm 0,45$	$2,50 \pm 0,97$	$3,12 \pm 0,62$	$4,75 \pm 0,58$	$< 0,0001$

Иную ситуацию наблюдали с амплитудой ПДЕ: ее рост в первый год от начала заболевания в ОГ-2 составил 50,27 %, в группе сравнения амплитуда ПДЕ увеличилась на 39,01 % ($p = 0,4954$). Через два года после предыдущей контрольной временной отметки этот показатель в ОГ-2 практически не изменился. В то же время в ГС-2 произошло увеличение их количества на 24,59 % ($p = 0,9997$). Последующие два года сопровождалось нарастанием амплитуды

ПДЕ в ОГ-2 на 22,69 %, в группе сравнения за аналогичный период увеличение составило 48,76 % ($p = 0,3901$). Амплитуда ПДЕ у детей со СМА 3 типа имела отличительные особенности: через 1 год в ОГ-3 и ГС-3 она практически не изменилась ($p = 1,000$), спустя 2 года в ОГ-3 отмечалось ее увеличение на 13,38 %, в ГС-3 на 8,32 % ($p = 0,8746$). За весь период наблюдения в ОГ-3 амплитуда ПДЕ увеличилась на 29,27 %, в то же время в ГС-3 ее рост составил 13,15 % ($p = 0,8907$) (Таблица 6.6).

Полученные в результате исследования данные позволяют, опираясь на имеющиеся в литературе сведения [212, 554, 577, 623], предположить, что однородность изменений амплитуды ПДЕ в ОГ-2 – ОГ-3 и ГС-2 – ГС-3 может быть обусловлена схожестью развития и течения саногенетических механизмов [103], но с различными механизмами развития патофизиологических процессов.

Подтверждением активности процесса повреждения мотонейронов спинного мозга у детей со СМА 2 и 3 типа является значительное увеличение числа ПФЦ. За год их количество в ОГ-2 выросло на 83,33 %, в то время как в ГС-2 отмечено трехкратное повышение этого показателя ($p < 0,0001$). За аналогичный период в ОГ-3 также отмечено нарастание активности ПФЦ до 45,28 %, в то же время в ГС-3 отмечены более высокие темпы их увеличения – в 2,25 раза ($p = 0,0004$). Наибольший пик роста количества ПФЦ зафиксирован спустя 2 года у детей со СМА 2 типа: в ОГ-2 интенсивность фасцикуляторной активности увеличилась в 2,66 раза, в ГС-2 – в 2,11 раза ($p = 0,0038$). За аналогичный временной интервал в ГС-3 рост ПФЦ в 1,47 раза превышал изучаемый признак в ОГ-3 ($p = 0,0072$). Еще более существенное увеличение ПФЦ выявлено к окончанию исследования: в ОГ-2 этот показатель увеличился в 4,53 раза ($p = 0,0013$), в ГС-2 в 6,46 раза ($p = 0,0013$); в ОГ-3 показатели оказались выше в 1,43 раза, в ГС-3 – в 3,17 раза ($p = 0,0010$). В конечной точке нашего исследования частота выявления фасцикуляторной активности у детей ГС-3 в 1,72 раза превышала аналогичный показатель ОГ-3 ($p = 0,0010$). Подобная ситуация отмечена и у детей со СМА 2 типа, у которых к окончанию 5-летнего наблюдения интенсификация ПФЦ в ГС-2 в 1,64 раза превышала изучаемый параметр ОГ-2

($p = 0,0143$) (Таблица 6.6). Полученные нами результаты позволяют с уверенностью утверждать, что интенсивность процессов повреждения мотонейронов спинного мозга была существенно выше в ГС-2 и ГС-3, что является свидетельством эффективности предложенной стратегии персонализированной терапии.

Проведенная через год оценка ПФ в исследуемых группах свидетельствует о развитии миопатического поражения. Вместе с тем степень выраженности этих нарушений имела существенные различия в наблюдаемых группах. У пациентов ОГ-2 темпы прироста ПФ составили 60 %, в ГС-2 этот показатель увеличился в 3,87 раза ($p < 0,0001$). Особенно отчетливое увеличение разрыва в показателях интенсивности ПФ между исследуемыми группами выявлено у детей со СМА 3 типа: в ОГ-3 прирост составил 55,56 %, в ГС-3 этот показатель был выше в 12,6 раза ($p = 0,0481$). Еще более существенная разница получена при изучении ПФ спустя 2 года: у детей ОГ-2 активность ПФ увеличилась на 70 %, в ГС-2 – в 2,13 раза ($p < 0,0001$), в ОГ-3 прирост составил 77,77 %, в ГС-3 выявлено увеличение количества ПФ в среднем в 4 раза ($p = 0,0072$). Ожидаемо через 5 лет наблюдения в исследуемых группах происходило усиление выраженности ПФ как проявление вторичной миогенной деструкции мышечных волокон. Однако активность ПФ оставалась выше в ГС-2 – ГС-3 в сравнения с детьми ОГ-2 – ОГ-3 с разницей в 2,66 раза у детей со СМА 2 типа ($p < 0,0001$) и в 4,74 раза у обследованных пациентов со СМА 3 типа ($p < 0,0001$) (Таблица 6.6).

Признаки неврогенного поражения, свидетельством которого является увеличение активности ПОВ [83, 275, 352], указывали на более высокие темпы его развития у детей со СМА 3 типа: в ОГ-3 этот показатель увеличился в 3,5 раза, в ГС-3 – в 9 раз ($p < 0,0001$). Подобное отмечено и у детей со СМА 2 типа: в ОГ-2 прирост составил 51,28 %, в ГС-2 отмечено увеличение ПОВ в 2,91 раза ($p = 0,0002$). Полученные через 2 года характеристики ПОВ указывали на прогрессирование неврогенного поражения, о чем свидетельствовало нарастание интенсификации ПОВ, более представленной у детей со СМА 3 типа: в ОГ-3 этот показатель вырос в 5,75 раза, в ГС-3 в 2,5 раза ($p < 0,0001$). У детей со СМА 2

типа прирост ПОВ был несколько ниже: в ОГ-2 – 74,36 %, в ГС-2 – 33,33 % ($p = 0,0003$). Через 2 года наблюдалось дальнейшее увеличение активности ПОВ: в ОГ-3 в 4 раза, в ГС-3 в 6,5 раза ($p < 0,0001$). В ОГ-2 активность ПОВ выросла на 43,59 %, в то время в ГС-2 – на 50 % ($p = 0,0042$). Зафиксированный рост активности ПОВ в ОГ-2 и ОГ-3 через 3 года от начала заболевания можно объяснить определенной адаптацией к возникающим денервационным процессам, перестройкой и реканализацией структур аксона мотонейрона как ответной реакции на проводимую патогенетическую терапию, что согласуется с литературными данными [197, 202, 500]. Снижение интенсивности ПОВ и ПФ в ОГ-2 и ОГ-3 следует расценивать как механизм сдерживания миогенного и неврогенного поражения посредством проактивной персонализированной терапии [190, 195].

6.3.2 Мониторинг показателей стимуляционной и поверхностной электронейромиографии

Значительный интерес представляет выявленная этапность снижения амплитуды М-ответа как проявление сопутствующей аксонопатической невропатии [192, 278]. В начале исследования значения амплитуды М-ответа в группе пациентов со СМА 3 типа были в 2,62 раза выше в сравнении с группой со СМА 2 типа ($p < 0,0001$), что свидетельствует о существенно более выраженных неврогенных нарушениях в группе со СМА 2 типа. Через 1 год от начала исследования в ОГ-2 и ОГ-3 данные амплитуды М-ответа практически не изменились, в то время как в ГС-2 падение амплитуды М-ответа составило 36,9 % ($p = 0,0044$), в ГС-3 этот параметр снизился на 55,1 % ($p = 0,0002$). Через 2 года в ОГ-2 наметилась тенденция к снижению амплитуды М-ответа, которая уменьшилась на 29,47 %, в ГС-2 снижение составило 29,77 % ($p = 0,0039$). Меньшая выраженность аксональной дегенерации отмечена в ОГ-3 в виде понижения амплитуды М-ответа на 9,41 %, у детей в ГС-3 амплитуда М-ответа

снизилась на 14,30 % ($p = 0,0004$). За период проводимого исследования наблюдали усиление аксонопатического поражения у детей исследуемых групп со СМА 2 и 3 типа. К концу исследования понижение амплитуды у детей ОГ-2 составило 66,01 %, в ГС-2 – 88,47 % ($p = 0,0008$). Подобная ситуация отмечалась и у детей со СМА 3 типа: в ОГ-3 уменьшение этого параметра составило 26,01 %, в ГС-3 этот показатель снизился существенно больше – в 3,29 раза ($p < 0,0001$) (Таблица 6.7). Большая сохранность амплитуды М-ответа в ОГ-2 и ОГ-3 может быть обусловлена проводимой персонализированной терапией, направленной на патофизиологические звенья аксоплазматического транспорта, и согласуется с литературными данными [479, 542, 654].

Наряду с выявленными неврогенными нарушениями у пациентов исследуемых групп верифицированы миогенные изменения, которые, согласно экспериментальным исследованиям, также могут оказывать определенное влияние на течение заболевания [243, 286]. Подтверждением активности развития миогенных нарушений является значительная степень девиации максимальной амплитуды и средней частоты потенциалов поверхностной ЭНМГ [81–83]. В частности, это нашло подтверждение при изучении девиации максимальной амплитуды потенциалов, отражающей прогрессирование заболевания с миогенным триггером [82]. В начале исследования у пациентов группы со СМА 2 типа этот параметр был выше в 1,56 раза в сравнении с группой со СМА 3 типа ($p < 0,0001$), что свидетельствует о меньшей выраженности миопатического повреждения в группе со СМА 3 типа. Через 1 год в ОГ-2 и ОГ-3 степень девиации максимальной амплитуды потенциалов поверхностной ЭНМГ практически не изменилась, в то время как у детей ГС-2 этот показатель вырос на 11,35 % ($p = 0,0070$), у пациентов ГС-3 степень девиации максимальной амплитуды потенциалов выросла на 50,16 % ($p = 0,0212$). Тенденция к существенному разрыву степени девиации максимальной амплитуды потенциалов сохранилась на протяжении всего исследования: спустя 2 года в ОГ-2 степень девиации максимальной амплитуды потенциалов возросла на 14,48 % с двукратным приростом данного параметра у детей в ГС-2 ($p = 0,0004$). За

аналогичный период в ОГ-3 девиация максимальной амплитуды потенциалов поверхностной ЭНМГ увеличилась на 43,09 %, в то время у пациентов ГС-3 на 79,60 % ($p < 0,0001$). К концу 5-летнего наблюдения девиация максимальной амплитуды потенциалов повысилась у пациентов ОГ-2 на 35,14 %, при увеличении в 2,67 раза в ГС-2 ($p < 0,0001$). В меньшей степени за аналогичный период наблюдали нарастание значений девиации максимальной амплитуды потенциалов у детей со СМА 3 типа: они увеличились в 2,23 раза в ГС-3 ($p < 0,0001$).

Подтверждением течения процессов миопатического повреждения является исследование девиации средней частоты потенциалов поверхностной ЭНМГ. В начале заболевания этот показатель у детей со СМА 2 типа в 1,66 раза был выше в сравнении с группой со СМА 3 типа ($p < 0,0001$), что указывает на более мягкий характер течения заболевания у детей со СМА 3 типа [278, 279]. Через год от начала исследования отметили усиление признаков девиации средней частоты потенциалов в исследуемых группах со СМА 2 и 3 типа. Значения этого параметра в ОГ-2 поднялись на 4,01 %, в ГС-2 – на 15,68 % ($p = 0,0113$). В ОГ-3 этот показатель вырос на 12,38 %, в ГС-3 на 58,23 % ($p = 0,0372$). Проведенная спустя два года оценка девиации средней частоты потенциалов поверхностной ЭНМГ свидетельствует о неуклонном развитии миопатического процесса [85, 236]. У детей ОГ-2 этот показатель увеличился на 18,21 %, в ГС-2 исследуемый параметр повысился в 3,3 раза ($p = 0,0070$). У пациентов ОГ-3 девиация средней частоты потенциалов выросла на 25,34 %, в ГС-3 этот показатель повысился на 16,89 % ($p = 0,0279$). За пять лет исследования интенсивность девиации средней частоты потенциалов поверхностной ЭНМГ стала существенно выше в ГС-2 и ГС-3: в 2,34 раза ($p = 0,0002$) и 2,87 раза ($p < 0,0001$) соответственно (Таблица 6.7).

Выявленные в процессе исследования статистически значимые различия в исследуемых показателях девиации максимальной амплитуды потенциалов и девиации средней частоты потенциалов по результатам поверхностной ЭНМГ у детей ОГ-2 – ОГ-3 и ГС-2 – ГС-3 убедительно свидетельствуют об эффективности

персонализированной терапии, которая оказывает существенное позитивное влияние на течение и прогноз заболевания [197, 360].

Таблица 6.7 – Мониторинг показателей поверхностной и стимуляционной ЭНМГ ($M \pm m$)

Группа СМА	Показатель, ед. изм.	$M \pm S$, исходные данные	$M \pm S$ (%), 1 год	$M \pm S$ (%), 3 года	$M \pm S$ (%), 5 лет	Уровень р
ОГ-2	Девияция максимальной амплитуды потенциалов (%)	$52,91 \pm 1,81$	$53,00 \pm 1,58$	$60,56 \pm 1,32$	$71,50 \pm 3,24$	$< 0,0001$
ГС-2		$53,06 \pm 1,88$	$59,09 \pm 1,72$	$68,62 \pm 0,99$	$102,67 \pm 5,59$	$< 0,0001$
ОГ-3		$34,05 \pm 2,12$	$35,25 \pm 1,29$	$48,73 \pm 1,23$	$60,79 \pm 3,37$	$< 0,0001$
ГС-3		$34,07 \pm 2,12$	$51,16 \pm 1,33$	$61,20 \pm 1,26$	$93,95 \pm 5,12$	$< 0,0001$
ОГ-2	Девияция средней частоты потенциалов (%)	$50,87 \pm 1,94$	$52,91 \pm 1,82$	$62,17 \pm 5,15$	$74,14 \pm 5,20$	$< 0,0001$
ГС-2		$51,03 \pm 1,45$	$59,03 \pm 1,48$	$77,49 \pm 3,94$	$105,78 \pm 9,15$	$< 0,0001$
ОГ-3		$30,57 \pm 1,88$	$34,36 \pm 1,32$	$42,10 \pm 4,77$	$53,41 \pm 5,83$	$< 0,0001$
ГС-3		$31,63 \pm 1,88$	$50,04 \pm 1,67$	$55,39 \pm 5,43$	$99,47 \pm 7,87$	$< 0,0001$
ОГ-2	Амплитуда М-ответа (мВ)	$0,71 \pm 0,13$	$0,72 \pm 0,11$	$0,49 \pm 0,10$	$0,24 \pm 0,02$	$< 0,0001$
ГС-2		$0,68 \pm 0,14$	$0,43 \pm 0,14$	$0,23 \pm 0,13$	$0,08 \pm 0,01$	$< 0,0001$
ОГ-3		$1,82 \pm 0,12$	$1,73 \pm 0,14$	$1,56 \pm 0,11$	$1,35 \pm 0,02$	$< 0,0001$
ГС-3		$1,66 \pm 0,12$	$0,74 \pm 0,12$	$0,53 \pm 0,13$	$0,24 \pm 0,02$	$< 0,0001$

6.4 Динамика выраженности нейромышечного сколиоза за период проведения исследования

О значительно более высоком двигательном потенциале у детей ОГ-2 и ОГ-3 свидетельствует динамика степени тяжести сколиотической деформации. При

обследовании позвоночного столба детей с различными фенотипическими вариантами СМА установлено, что у пациентов со СМА 2 типа величина деформационного угла по Коббу существенно выше в сравнении с показателями у больных со СМА 3 типа. Разница в значениях величины деформационного угла по Коббу между фенотипическими вариантами СМА в начале исследования составила 1,92 раза ($p < 0,0001$) (Таблица 6.8).

Полученные данные указывают на различную степень функциональных возможностей мышечно-скелетного аппарата туловища, который существенно выше у детей со СМА 3 типа. Через год от начала исследования оценка степени сколиотической деформации свидетельствовала о прогрессировании нейромышечного сколиоза, более выраженного в ГС-2 и ГС-3: у детей ГС-2 величина деформационного угла по Коббу была в 1,79 раза больше, чем в ОГ-2 ($p = 0,0012$). Подобная тенденция отмечена и у детей ГС-3, у которых значения величины деформационного угла по Коббу в 2,07 раза превосходили аналогичные показатели ОГ-3 ($p = 0,0004$) (Таблица 6.8). Через 2 года от предыдущей контрольной временной отметки степень сколиотической деформации была более выраженной в ГС-2 и ГС-3: величины сколиотической деформации по Коббу превосходили в 1,73 раза значения в ОГ-2 ($p = 0,0013$) и в 1,89 раза в ОГ-3 ($p = 0,0004$). Последующие два года сопровождались утяжелением сколиотической деформации у детей сравниваемых групп со СМА 2 и 3 типа, которая была более выражена в ГС-2 и ГС-3. Величина деформационного угла по Коббу в ОГ-2 была в 1,33 раза ниже, чем в ГС-2 ($p = 0,0054$), аналогичный показатель ОГ-3 был в 2,3 раза меньше данного параметра в ГС-3 ($p = 0,0122$). О значительно более высоком двигательном потенциале у детей ОГ-2 и ОГ-3 свидетельствует динамика степени тяжести сколиотической деформации позвоночника: в ОГ-2 у 34 (85 %) пациентов была установлена 2 степень тяжести сколиоза, у 6 (15 %) выявлена 3 степень сколиотической деформации по Коббу, в то время как в ГС-2 у 14 (100 %) пациентов сколиоз соответствовал 3 степени тяжести. В ОГ-3 у 23 (92 %) диагностирована 1 степень сколиоза, у 2 (8 %) – 2

степень, в то время как в ГС-3 у 10 (62,5 %) выявлен сколиоз 2 степени, у 6 (37,5 %) – признаки сколиоза 3 степени.

Таблица 6.8 – Мониторинг показателей величины деформационного угла по Коббу

Группа СМА	$M \pm S$, исходные данные	$M \pm S$ (%), 1 год	$M \pm S$ (%), 3 года	$M \pm S$ (%), 5 лет	Уровень р
ОГ-2	$6,38 \pm 0,63$	$8,05 \pm 1,38$	$15,98 \pm 1,46$	$26,60 \pm 1,69$	$< 0,0001$
ГС-2	$6,50 \pm 0,65$	$14,43 \pm 1,91$	$27,64 \pm 1,01$	$35,50 \pm 3,52$	$< 0,0001$
ОГ-3	$3,32 \pm 1,03$	$3,84 \pm 1,01$	$8,32 \pm 1,44$	$10,72 \pm 1,10$	$< 0,0001$
ГС-3	$3,62 \pm 0,81$	$7,94 \pm 0,85$	$15,69 \pm 1,25$	$24,69 \pm 1,74$	$< 0,0001$

Существенно менее выраженные темпы прогрессирования сколиотической деформации позвоночника в ОГ-2 и ОГ-3 свидетельствуют о замедлении темпов развития заболевания с сохранением определенного объема функциональных двигательных возможностей как результат эффективности методологии лечения.

Предложенная концепция персонализированного подхода к ведению детей ОГ-2 и ОГ-3 позволила замедлить темпы прогрессирования заболевания и сохранить более высокий уровень двигательных возможностей пациентов. Исследование показало, что у детей со СМА, при ведении лечения которых сохранялся традиционный подход к курации заболевания, оно протекало в более тяжелой форме, с признаками большей интенсивности процессов гибели мотонейронов спинного мозга, ранними появлениями вторичного миогенного и неврогенного процессов и развитием костно-мышечных осложнений.

ГЛАВА 7. ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ И ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО СПИНАЛЬНЫМИ МЫШЕЧНЫМИ АТРОФИЯМИ

Диспансерное наблюдение представляет собой динамическое наблюдение, включая необходимый паттерн обследований, за состоянием здоровья лиц, страдающих хроническими заболеваниями, функциональными расстройствами и прочими состояниями, в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, иных патологических состояний, их профилактики и осуществления медицинской реабилитации [5, 41, 76, 464]. Для лиц, имеющих подтвержденные хронические неинфекционные заболевания, одной из основных задач диспансерного наблюдения является достижение заданных значений параметров физикального, лабораторного и инструментального обследований, которое обеспечивается с помощью медикаментозных и немедикаментозных мероприятий, а также коррекции факторов риска развития данных заболеваний с целью предупреждения прогрессирования патологических симптомов и профилактирования развития обострений, снижения числа госпитализаций и осложнений, повышения качества и увеличения продолжительности жизни [25, 47, 613, 654].

Последние десятилетия ознаменовались существенным улучшением диагностических возможностей благодаря организации специализированных отделений (демиелинизирующих, наследственно-дегенеративных, орфанных заболеваний), современных медико-генетических центров с ДНК-секвенированием генома, внедрением протоколов и стандартов нейропедиатрической специализированной помощи. Вместе с тем стремительное развитие геномодулирующей терапии и включение ее в стандарты лечения ряда НМЗ диктует необходимость пересмотра и модификации существующих стандартов оказания помощи пациентам со СМА с учетом современных аспектов научных достижений.

7.1 Клинико-диагностический паттерн при первичном обращении

СМА представляют тяжелую группу НМЗ, отличительными свойствами которых являются прогрессирующая нейродегенерация структур и гибель мотонейронов передних рогов спинного мозга с сопутствующими стойкими тяжелыми двигательными нарушениями, значительным снижением функциональных возможностей, с ограничением возможностей самообслуживания, развитием тяжелой инвалидизации [9, 296, 554]. Повышенное внимание к проблемам СМА обусловлено неуклонным увеличением числа пациентов с данной патологией в последние десятилетия [53, 316]. И в качестве преобладающих факторов обозначенной ситуации во многом принадлежит молекулярно-генетическим и технологическим возможностям современной клинической медицины, существенно интенсифицировавшим лечебно-диагностический потенциал с возможностью модуляции генетического дефекта, улучшения клинического течения и качества жизни [33, 526, 316]. В настоящее время на вооружении врача первичного уровня достаточно широкий спектр диагностического потенциала. Вместе с тем частота дефектуры также остается достаточно высокой. Актуальнейшим аспектом поднимаемых проблем является заострение внимания на роли своевременной диагностики и обращаемости к профильным специалистам. Зачастую дети длительно наблюдаются по месту жительства по поводу перинатальной энцефалопатии с синдромом двигательных нарушений или мышечной гипотонии, дисплазии тазобедренных суставов, плоскостопия или вальгусной деформации стоп. Подобная дефектура также определяется недостаточной осведомленностью практических врачей первичного звена, в свою очередь обусловленная и тем, что нет определенного разработанного адаптированного клинического паттерна, позволяющего выявить ранние проявления СМА и дифференцировать ведущие симптомы. Адекватная формулировка диагноза СМА, согласно международной классификации, на первичных этапах встречается в единичных случаях. Нередко диагноз ограничивается «синдромом двигательных нарушений» или «миопатическим

синдромом». За последние два десятилетия работы Республиканского клинического центра нейрореабилитации (ДНР) уточнение формы СМА происходило в 40 % случаев. В ряде клинических ситуаций возникала необходимость кардинально менять диагноз со СМА на иную форму НМЗ, включая структурную миопатию, митохондриопатию, аномалию спинного / головного мозга или наоборот. В остальных случаях происходило уточнение формы в пределах одной нозологии. Подобные ошибки в диагностике, с одной стороны, можно объяснить несвоевременным осмотром, отсутствием динамического наблюдения, неверной дифференциацией нормального и девиантного неврологического статуса, недостаточным знанием неврологами первичного звена семиотики и синдромологии СМА детского возраста, ошибочной трактовкой данных анамнеза. С другой стороны, однонаправленность и «трафаретность» действий врача также сопряжена с ошибочной трактовкой семиотики и синдромологии двигательных нарушений.

Внимательная оценка семейного анамнеза, уточнение проявлений, темпа прогрессирования и интерпретация двигательных расстройств в дебюте заболевания является ведущим фактором для ранней клинической диагностики СМА. Это позволит предусмотреть дальнейшее развитие моторных симптомов и осложнений, которые утяжеляют состояние больного ребенка и влияют на витальный прогноз.

Анализируя сложившуюся ситуацию, сегодня необходимо акцентировать внимание на уникальных клинических признаках и семиотике двигательных нарушений различных фенотипических вариантов СМА, разработать и внедрить паттерны ранней диагностики СМА на период обращения ребенка и принять их на вооружение врачами первичного звена.

Базисные критерии фенотипических вариантов СМА детского возраста [27, 90, 119, 157, 383, 447, 602]:

1) СМА 1 типа (болезнь Верднига-Гоффмана). Дебют – 0–6 месяцев. Ослабленный контроль головы, слабый плач, снижены кашлевой, глотательный рефлекс, прием пищи и слюноотделение нарушаются до 1 года, атрофия и

фасцикуляции языка, выраженная слабость и гипотония конечностей и туловища, поверхностное (диафрагмальное) дыхание, деформация грудной клетки.

2) СМА 2 типа (промежуточная форма). Дебют – 6–18 месяцев. Регресс двигательных навыков, предшествующий нормальному моторному развитию. Когнитивные нарушения не характерны. Недостаточная прибавка веса, слабость и гипотрофия мышц плечевого пояса и верхней части туловища, интенционный тремор, прогрессирующее развитие кифосколиоза и контрактур крупных суставов, в положении сидя представлен кифоз.

3) СМА 3 типа (болезнь Кугельберга-Веландера). Дебют – после 18 месяцев. Сохранная способность к самостоятельному передвижению. Гипотрофия и слабость мышц тазового пояса, бедер и плечевого пояса, боли в мышцах по типу «кramпи». До 30 % случаев, когда некоторые пациенты теряют способность ходить в детстве. В 80 % – сколиоз. Характерны боли в мышцах.

4) СМА 4 типа (поздняя форма). Дебют – от 10 до 30 лет. Клиническая симптоматика представлена в виде незначительного ограничения функции передвижения, затруднений при беге, приседаниях, прыжках, умеренной гипотрофии мышц бедер и тазового пояса. Течение заболевания мягкое.

Наличие и сочетание клинических симптомов позволяет заподозрить ранние проявления СМА при первичном обращении к специалистам различного уровня. Данный симптомокомплекс включает:

1) Физикальное обследование: задержка стато-моторного развития, синдром двигательных нарушений, синдром мышечной гипотонии [9, 17, 132, 607].

2) Девиация клинико-неврологического статуса: фасцикуляции языка, генерализованная мышечная гипотония и гипо- / атрофии мышц в сочетании с фасцикуляторным тремором, гипо- / арефлексия [189, 437, 554, 590].

3) Костно-суставные нарушения: деформация грудной клетки, позвоночного столба, нейрогенные контрактуры суставов, патологическая установка стоп и кистей [16, 17, 99, 291, 502, 639].

4) Нарушение дыхательной функции: мышечная слабость спины и грудной клетки сопряжены с недоразвитием / деформацией грудной клетки и слабостью

дыхательных мышц и как результат – нарушение откашливания и глотания, гиповентиляция во время ночного сна, частые инфекционные заболевания [100, 211, 514, 571, 641].

5) Дисфункция гастроинтестинальной системы: нарушения глотания (в т.ч. из-за бульбарного синдрома), нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, которые включают запоры, задержку эвакуации содержимого желудка и гастроэзофагальный рефлюкс [10, 233, 457, 498, 639, 643].

6) Болевой синдром может развиваться вследствие прогрессирующей деформации суставов и позвоночника [119, 548, 580, 636].

7) Нарушение роста и гипо- / гипертрофия [322, 385, 615].

8) Нарушения чувствительности: не характерно [241, 354, 602].

9) Нарушения психоречевого и когнитивного развития: не являются специфичными признаками [460, 490, 569, 584].

С практической и прогностической позиций необходима дифференциация с учетом функционального уровня нарушения, подтверждаемого верифицированными оценочными шкалами [232, 249, 463, 516]:

- дети, которые не могут сидеть без посторонней помощи («лежачие пациенты»);
- дети, которые могут самостоятельно сидеть, но не могут ходить без посторонней помощи («сидячие пациенты»);
- дети, которые могут самостоятельно ходить («ходячие пациенты»).

7.2 Нейрофизиологические, радиологические и лабораторные методы

В процессе пролонгированного диспансерного наблюдения за пациентами со СМА рекомендуется проведение следующих инструментальных и лабораторных исследований.

1) Электронеиromиография: нейронопатия – увеличение длительности потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) более 30 %, превышение средней

амплитуды ПДЕ выше 1000 мкВ, фасцикуляторная активность [81, 202]. Наличие отрицательной девиации параметров потенциалов поверхностной ЭНМГ после выполнения нагрузочной пробы в виде снижения максимальной амплитуды («Девиация максимальной амплитуды») и показателей интенсификации средней частоты («Девиация средней частоты») на 30 % и более, фиксирование ПФ по данным игольчатой ЭНМГ трактуется как сопутствующий патологический миопатический компонент. Изменение значений стимуляционной ЭНМГ в виде снижения амплитуды М-ответа на 70 % и более, идентификация ПОВ по данным игольчатой ЭНМГ свидетельствует о вторичной аксональной невропатии [352, 500].

2) Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография мышц: неспецифические признаки жирового перерождения мышечной ткани [101, 661].

3) Общий анализ крови и мочи: специфических изменений нет [592].

4) Биохимический анализ крови: уровень креатинкиназы может быть нормальным или слегка повышенным [565, 636].

7.3 Молекулярно-генетические методы

Молекулярно-генетические исследования – предназначены для верификации СМА, прогнозирования и выбора терапии [2–4, 610, 655]. Отсутствие полных копий SMN1 подтверждает диагноз, информация о копиях SMN2 является достаточно важной для прогноза и дифференциации лечения [582, 643, 645]. Тест на (мутацию) делецию гена SMN, проведенный методом MLPA (multiplex dependent probe amplification), который определяет число копий SMN1 и SMN2 – является «золотым стандартом диагностики» [310, 444, 581]. Количественная полимеразная цепная реакция идентифицирует гомозиготную делецию SMN1, но не позволяет подсчитать количество копий SMN1 и SMN2 [499, 508]. Гомозиготная делеция 7 экзона гена SMN1 (при наличии или

отсутствии мутации экзона 8) подтверждает диагноз SMN-ассоциированной СМА (5q-СМА) [93, 108, 581]. Иные диагностические тесты назначаются генетиком при отрицательном результате гена SMN [11, 26, 61, 663].

7.4 Показания для консультации профильных специалистов

Динамическое диспансерное наблюдение за больными СМА диктует необходимость регулярного осмотра специалистами различного профиля.

1) Детский невролог: цель – раннее выявление клинических проявлений заболевания, направление на генетическую, инструментальную и лабораторную диагностику. Разработка персонализированной терапии и лонгитудинальной курации. Междисциплинарное координирование группы специалистов, мониторинг и оценивание эффективности терапии. Принятие решения о необходимости этиотропной патогенетической терапии [128, 202, 244].

2) Генетик: цель – генетическая верификация диагноза. Медико-генетическое консультирование семьи, информирование о методах пренатальной и предимплантационной диагностики [2, 11, 135].

3) Педиатр: цель – диагностика и коррекция нарушений со стороны внутренних органов. Мониторинг физического, соматического и нутритивного статуса. Координирование профильных специалистов [290, 316].

4) Пульмонолог: цель – разработка и реализация программы долгосрочной курации в случае обнаружения дыхательных нарушений [412, 515, 620].

5) Анестезиолог-реаниматолог: цель – диагностика нарушений дыхательной системы пациентов, нуждающихся в проведении неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), коррекция водно-электролитного обмена и белкового статуса на фоне дефицита массы тела тяжелой степени [359, 474, 618].

6) Гастроэнтеролог: цель – диагностика и коррекция нарушений пищеварительной системы, разработка и реализация плана лечения и

долгосрочной курации в случае обнаружения гастроинтестинального синдрома [262, 272, 618].

7) Диетолог: цель – решение вопросов подбора и реализации диеты [262, 511, 520, 596].

8) Ортопед: цель – диагностика нарушений костно-суставной системы, консервативная коррекция патологии позвоночника, суставов, стоп, хирургическая коррекция. Подбор ортезов / туторов и иных необходимых индивидуальных средств реабилитации [98, 177, 196, 488].

9) Реабилитолог (в т. ч. специалист ЛФК): цель – разработка и реализация программы комплексного лечения (в т. ч. физические методы лечения). Обучение пациента и членов его семьи [46–48, 217].

10) Психолог: цель – квалификация психологических нарушений (при их наличии), разработка и реализация плана лечения. Семейное психологическое консультирование [371, 654].

11) Врач функциональной диагностики: цель – проведение ЭНМГ-исследования, идентификация маркеров сопутствующего поражения моторной интеграции, определение интенсивности и характера поражения мышечной системы по данным мониторингирования; проведение спирометрии для оценки дыхательных нарушений [203, 278, 279].

7.5 Алгоритм диспансерного наблюдения больных со спинальными мышечными атрофиями 2 и 3 типа

На основании проведенного исследования и полученных результатов разработан алгоритм долговременного медико-социального и диспансерного наблюдения, который включает консультативные осмотры невролога, ортопеда, педиатра, проведение ЭНМГ-исследования каждые 3 месяца, рентгенографии ежегодно, что в совокупности определяет тактику персонализированной терапии, включая коррекцию терапевтических мероприятий, проведение дополнительных

методов исследования (лабораторных, радиологических), решение вопроса о необходимости госпитализации в стационарные педиатрические отделения для уточнения и лечения соматической патологии и нахождении в отделении реабилитации (Рисунок 7).

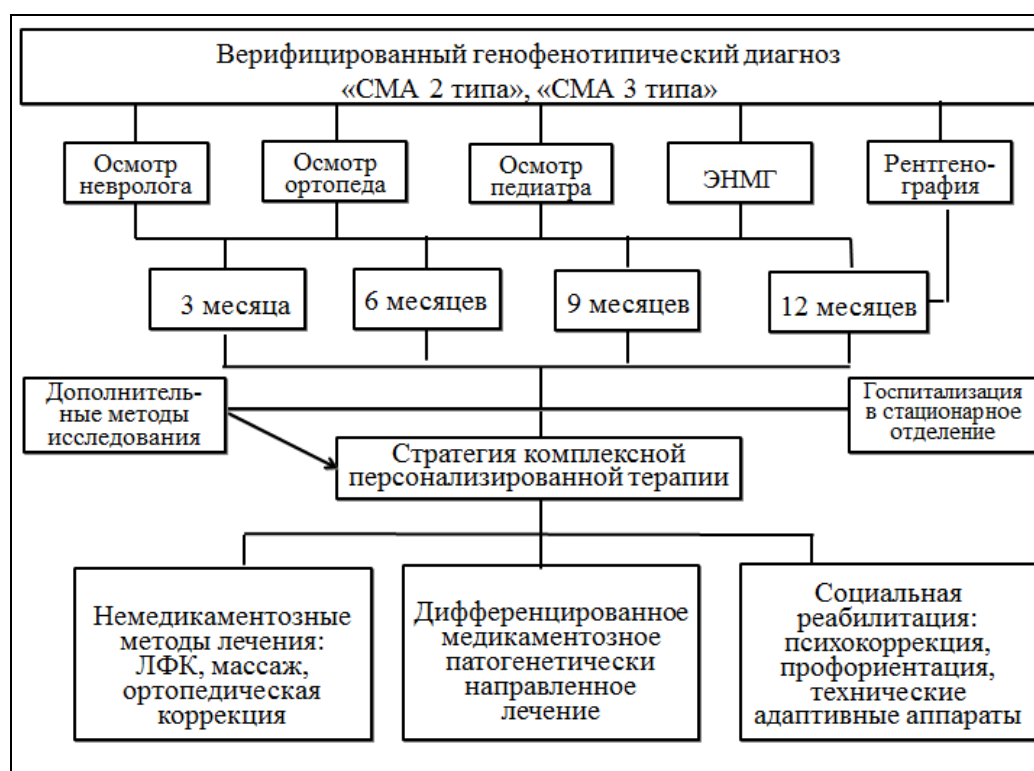


Рисунок 7 – Алгоритм медико-социального и диспансерного наблюдения больных со СМА 2 и 3 типа

Регулярность профилактических посещений – 1 раз в 3 месяца [244, 607, 658].

Рекомендуемые вмешательства и методы исследования во время профилактических посещений:

1) Сбор жалоб и анамнеза, оценка функционального состояния по шкалам RHS / MHS, измерение мышечной силы по шкалам Хаммерсмит, L. MCPeak, активный опрос на наличие, характер и выраженность болевого синдрома в суставах, физикальное обследование грудной клетки, мануальное тестирование объема движений суставов [250, 546, 604, 617].

2) Полисомнография – при взятии под диспансерное наблюдение, но не реже 1 раз в год [449, 466, 570].

3) Пульсоксиметрия – при каждом посещении (допускается экспресс-метод) [194, 412, 449].

4) Рентгенография позвоночника и костей конечностей с целью решения вопроса о коррекционном вмешательстве – при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2 года [385, 393, 605, 614].

5) ЭНМГ – при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 6 месяцев [243, 286].

6) Спирометрия – при взятии под диспансерное наблюдение, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 12 месяцев [412, 506, 571].

7) Глюкоза плазмы крови натощак не реже 1 раза в год (допускается экспресс-метод) [316, 613].

8) Биохимическое исследование крови натощак – общий анализ крови, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий билирубин, креатинфосфокиназа, креатинин сыворотки, ионизированный кальций, 25-гидроксиколекальциферол (25-гидроксивитамин D3) – не реже 1 раза в год [271, 524, 659].

9) Уточнение факта и характера приема этиотропной терапии (спинраза, ризидиплам, золгенсма) [401, 510, 586, 588, 634].

10) Уточнение факта приёма метаболических средств, витаминов, холиномиметиков, селективных агонистов β 2-адренорецепторов при наличии показаний [149, 311, 450, 480, 550].

11) Корректировка терапии (при необходимости) – объяснение родителям пациента и / или обеспечение их памяткой по алгоритму неотложных действий при жизнеугрожающем состоянии, для пациентов, у которых вероятность развития таких состояний наиболее высокая [25, 41, 181, 282].

12) Диета: обогащенная белками и витаминами, регулярный прием пищи, использование биологически активных добавок к пище. Использование полутвердой пищи и густых жидкостей [290, 332, 380, 627].

13) Режим: соблюдение оптимальной влажности и температурного режима в помещении; доступ свежего воздуха, профилактика бактериальных и вирусных заболеваний, ежегодная вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции, ограничение контакта с инфекционными больными [263, 572].

14) Мероприятия в зависимости от функционального статуса пациента [255, 429, 430, 604, 632]:

«Лежачие».

Поддержание оптимальной позы; стимуляция повседневной активности (включая применение специальных приспособлений); решение вопроса о шинировании для сохранения объема движений и предупреждения болевого синдрома; подбор кресла-каталки, обеспечивающей максимальную функциональную независимость и комфорт; протезирование функций конечностей – мобильные устройства поддержки верхних конечностей или эластичные материалы, увеличивающие объем активных движений и функциональные возможности; контроль болевого синдрома.

«Сидячие».

Обеспечение возможности безопасно перемещаться с помощью кресла-каталки; применение мобильных приспособлений для поддержки верхних конечностей; развитие физической силы и выносливости; поддержание функции «вертикализации» с помощью седалищных и коленно-щиколоточно-стопных ортопедических аппаратов с нагрузкой на ногу или ортопедических устройств эквивалентной ходьбы, которые позволяют адаптировать функцию стояния и ходьбы при других лицах; применение ортезов.

«Ходячие».

Использование кресла-каталки для перемещения на большие расстояния; кинезиотерапия и активное времяпрепровождение для сохранения выносливости и независимости и / или предупреждения / минимизации инвалидизации; хождение, при необходимости с использованием вспомогательных приспособлений; рекомендуются регулярные физические упражнения, направленные на развитие силы и выносливости, включая водные виды занятий

(плавание, различные виды адаптивных упражнений в воде (гидрокинезотерапия), иппотерапию, аэробные занятия на тренажерах с применением мягкого ортезирования на суставы / позвоночный столб.

12) Симптоматическая и поддерживающая терапия по основному и сопутствующим заболеваниям.

Медикаментозные средства, направленные на механизмы замедления нейронопатии [66, 102, 116, 300, 347, 512, 517]:

- начальная стадия: комбинированные нейрометаболические препараты, действие которых обусловлено синергическими эффектами входящих в их состав компонентов: пиридоксин + тиамин + цианокобаламин; янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин – (1/4 – 1/2 таблетки 1–2 р/д, курс 3 месяца);
- прогрессирование нейронопатии: цитиколин перорально по 250–500 мг/сутки, курс 3 месяца.

Терапия аксональной невропатии [1, 57, 68, 102, 112, 116, 136, 144]:

- начальные проявления: пероральный прием ипидакрина в дозировке 5–20 мг/сутки, курс 2 месяца;
- стадия выраженных проявлений неврогенного поражения: пероральный прием актовегина 50–200 мг/сутки в сочетании с тиоктовой кислотой (40–80 мг/сутки) – до 2 месяцев.

Терапия миогенных нарушений [8, 12, 28, 55, 60, 70, 369, 593]:

- начальные проявления: убихинон (2 мг/кг/сутки – до 3 месяцев) с последующим приемом левокарнитина (50 мг/кг/сутки – до 45 дней), чередуя с цитруллином малатом (0,5–1 мг/сутки – до 1 месяца);
- стадия выраженных миогенных нарушений: креатин моногидрат (250–1000 мг/сутки) до 1 месяца в сочетании с продолжительным приемом альфакальцидола (1–3 мкг/сутки) до 3 месяцев.

13) Реабилитационные мероприятия в условиях дневного стационара и домашних условиях, включающие следующие аспекты [282, 371, 464, 613, 654]:

Медицинский аспект.

ЛФК, кинезотерапия, массаж - с помощью реабилитолога, инструктора ЛФК, среднего медицинского персонала, обученных членов семьи.

Психологический аспект.

Мероприятия (психотерапия, психопрофилактика, психокоррекция), направленные на формирование у ребенка способности адекватного осознания себя в условиях болезни.

Педагогический аспект.

Включает обучение по основным предметам в щадящем режиме на дому, адаптированный режим аттестации в соответствии с существующими положениями и проблемно-целевое обучение детей, родителей, медицинских работников в «профильных медицинских организациях».

Технический аспект.

Предусматривает обеспечение больных детей и детей-инвалидов протезно-ортопедическими изделиями, средствами экспресс-диагностики (пульсоксиметры, глюкометры), а также проведение других мероприятий, облегчающих адаптацию.

Трудовой аспект.

Мероприятия, обеспечивающие профориентацию ребенка с учетом хронической патологии или функциональной способности пациента при инвалидизации.

Социальный аспект.

Мероприятия, направленные на адаптацию больного ребенка и ребенка-инвалида в социальной сфере (технологии медико-социальной реабилитации).

14) Направление ребенка на санаторно-курортное лечение с учетом профилизации детских санаториев, расположенных в курортных зонах: курорты Анапы, Сочи и Мацесты, озеро Горькое при отсутствии у детей сопутствующих заболеваний, противопоказанных для данного курорта или санатория [5, 25, 46–48].

15) Показания для плановой госпитализации [40, 107, 113, 191]:

- проведение генетической диагностики для подтверждения / исключения СМА;
- реализация этапа активной реабилитации с использованием средств, недоступных на амбулаторном этапе;
- хирургическая (ортопедическая) коррекция [98, 177, 479, 614, 615, 619, 633]: тенотомия – при выраженной деформации стопы и голеностопного сустава; спондилодез – вид хирургического вмешательства на позвоночник, направленное на обездвиживание смежных позвонков за счет их сращения.

Цель: предотвращение дальнейшей деформации позвоночника, улучшение баланса в сидячем положении, улучшение функции легких, повышение качества жизни пациентов.

Показание: сколиотическая деформация позвоночника. Операция проводится у детей при увеличении кривой угла Кобба $\geq 50^\circ$ (4 степень тяжести по клинико-рентгенологической классификации Кобба) и скорости прогрессирования ($\geq 10^\circ$ в год).

Противопоказания: декомпенсированная функция легких, лекарственная аллергия, бронхиальная астма, выраженные атрофические изменения мышц спины и конечностей.

Решение о хирургическом вмешательстве принимает консилиум с участием хирурга-ортопеда, гастроэнтеролога, детского невролога, пульмонолога и других специалистов, с привлечением родителей / доверенного лица пациента. Решение принимается на основании оценки текущего клинического и функционального статуса пациента, данных спирометрии, результатов магнитно-резонансной томографии / компьютерной томографии, рентгенографии, ультразвукового исследования и анализа соотношения риск / польза.

16) Показаниями для экстренной госпитализации является невозможность купирования острого состояния (дыхательной недостаточности, болевого синдрома) в амбулаторных условиях [570, 618, 620].

Индикаторы эффективности лечения [244, 495, 585]:

- положительная динамика функционального статуса;

- отсутствие осложнений;
- отсутствие госпитализаций в отделение интенсивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СМА – аутосомно-рецессивное нейромышечное заболевание мотонейронов спинного мозга, связанное с мутацией в длинном плече 5-й хромосомы, в результате которого утрачивается функция гена выживаемости мотонейронов SMN1 с дефицитом белка SMN, что приводит к прогрессирующим нарушениям функционирования поперечнополосатой мускулатуры конечностей и туловища (Петрухин А. С. и соавт., 2018; Darras B. T. et al., 2018; Гусев Е. И., 2019). Частота заболевания 1:10000 новорожденных. Проявляется выраженными статомоторными нарушениями, снижением функциональных возможностей, развитием инвалидизации с диапазоном тяжести состояния от умеренных проявлений (СМА 3 типа, СМА 4 типа) до тетраплегии с высокой смертностью (СМА 0 типа, СМА 1 типа) (Евтушенко С. К. и соавт., 2014; Гузева В. И., 2015; Carré A. et al., 2016; Hwang H. et al., 2017).

Достижения в изучении молекулярно-генетических основ СМА позволили существенно улучшить терапевтический потенциал с возможностями модуляции генетического дефекта (Dubowitz V. et al., 2019, 2020; Mercuri E. et al., 2018, 2019).

Современные возможности геномодулирующей терапии включают рекомбинантную аденоассоциированную вирусную векторную генную терапию, направленную на доставку копии гена, кодирующего белок выживаемости мотонейронов. Актуальна терапия антисмысловыми олигонуклеотидами, механизм действия которых сопряжен с факторами сплайсинга, с их помощью обеспечивается сохранность 7 экзона гена SMN2, благодаря чему синтезируется функционально полноценный белок выживаемости мотонейронов, позволяя стабилизировать клиническое состояние ребенка, но без регресса нарушений, уже вызванных болезнью (Castro D., 2014; Arnold W. D., 2015; Dangouloff T., 2019; Zingariello C. D. et al., 2019; Ross L. F., 2019; Riessland M., 2019). Согласно мнению экспертов (Lloyd A. J. et al., 2019; Zhao M. et al., 2019; Darbà J., 2020; Michel C. et al., 2020), ведущим прогностически благоприятным фактором,

определяющим эффективность лечения, является назначение терапии на стадии ранних клинических проявлений заболевания. Однако остаются недостаточно изученными патофизиологические механизмы сопутствующего поражения моторной интеграции, включая миогенное и неврогенное нарушения и их клинические последствия. Ограничены сведения о потенциальных предикторах ускоренного прогрессирования заболевания, возможностях их ранней диагностики, направлениях терапевтического воздействия и маркерах эффективности лечения. Фрагментарно представлена информация о двигательной функции и топики-этиологическом паттерне миогенного поражения. Недостаточно отражены вопросы персонализированного подхода к ведению больных СМА. Ранняя клинко-электронейромиографическая диагностика и динамическая верификация патологических симптомов позволяет сформировать персонализированные подходы комплексного патогенетически направленного лечения, предупредить формирование осложнений и максимально сохранить двигательный потенциал на ранних этапах заболевания (Vaidya S. et al., 2018; Шаймурзин М. Р. и соавт., 2019, 2020; Ross L. F. et al., 2019).

Исходя из актуальности проблемы, была сформулирована цель исследования – разработать принципы комплексной патогенетически направленной персонализированной терапии на основе оценки клинко-функционального состояния двигательной системы детей со спинальными мышечными атрофиями с учетом механизмов саногенеза и стратегии прогнозирования эффективности лечебного процесса.

В исследование было включено 95 детей со СМА 2 и 3 типа в возрасте от 1 года до 4 лет. С учетом данных генофенотипирования, из них 54 ребенка были со СМА 2 типа, 41 пациент со СМА 3 типа. Все они были распределены на 2 группы: ОГ и ГС с однородными клиническими симптомами заболевания.

Концепция лечения пациентов ОГ, включавшей 65 детей (68,4 %) в возрасте $2,65 \pm 1,49$ года, разрабатывалась на принципах персонализированного подхода с применением комплексной дифференцированной терапии на основе выделения ведущего патологического паттерна, определяющего тяжесть двигательных

нарушений и уровень функциональных возможностей пациентов. Дизайн исследования включал комплексное клинико-инструментальное исследование, основанное на детальном клиническом обследовании детей с использованием международных шкал оценки мышечной силы и функциональных возможностей пациентов с глубоким анализом электронейромиографических показателей, что в совокупности определяло стратегию в выборе персонализированной терапии. Обследование детей осуществлялось каждые 3 месяца, и на основе полученных данных вносилась коррекция в тактику лечебных мероприятий.

Детям из ГС (30 пациентов – 31,6 %), возраст которых составил $2,63 \pm 1,48$ года, проводилось лечение на основании федеральных и международных клинических рекомендаций, включающих курсовую симптоматическую терапию в возрастных дозировках (витамины группы В, нейропептиды, соединения, содержащие карнитин, холинотропные средства), массаж, физиотерапию (Wirth B., 2002; Влодавец Д. В. и соавт., 2013; Arnold W. D. et al., 2015; Соколова М. Г. и соавт., 2016), но без учета данных ЭНМГ.

Контрольные отметки с целью получения данных для статистического анализа проводились в дебюте исследования, через 1 год, 3 года и 5 лет.

Для диагностики уровня и степени поражения моторной интеграции при СМА пациентам обеих групп проводилось ЭНМГ-исследование на программно-аппаратном комплексе «Нейро-МВП-микро» (Россия), включающем методику игольчатой ЭНМГ с анализом амплитуды и длительности потенциала двигательных единиц (ПДЕ), спонтанной активности: положительных острых волн (ПОВ), потенциалов фибрилляции (ПФ), потенциалов фасцикуляции (ПФЦ); стимуляционной ЭНМГ с исследованием моторного ответа мышцы (М-ответа); поверхностной ЭНМГ с нагрузочными пробами (активные физические упражнения в течение 1–3 минут) с изучением динамики показателей девиации максимальной амплитуды потенциалов (ДМАП) и девиации средней частоты потенциалов (ДСЧП) до и после нагрузочных тестов. Увеличение средней амплитуды ПДЕ на 50 % и более и / или нарастание средней длительности на

50 % и выше, наличие спонтанной активности в виде ПФЦ оценивались как нейронопатия. При изменении значений стимуляционной ЭНМГ в виде снижения амплитуды М-ответа на 70 % и более, идентификации ПОВ по данным игольчатой ЭНМГ трактовали как вторичную аксональную невропатию. При нарастании интенсификации ДМАП и ДСЧП после нагрузочных тестов более 30 %, фиксировании ПФ описывали как сопутствующий патологический миопатический компонент.

При изучении анамнеза были получены сведения о преморбидных особенностях, где на ведущих позициях костно-суставная симптоматика: дисплазия тазобедренного сустава (94,7 %), гипермобильный суставной синдром (92,6 %), патологическая установка стоп (78,9 %).

Углубленный анализ инициальных клиничко-неврологических проявлений у пациентов со СМА 2 типа позволил уточнить ведущие симптомы: ограничение объема активных движений в конечностях - 92,6 % ($p = 0,0288$), манипулятивная дисфункция, слабость и гипотрофия мышц плечевого пояса - 90,7 % ($p < 0,0001$), фасцикуляции языка в сочетании с интенционным тремором - 88,9 % ($p = 0,0001$). У детей со СМА 3 типа инициальные клиничко-неврологические симптомы представлены в виде нарушений функции передвижения, частых падений, быстрой утомляемости - 100 % ($p = 0,0097$), слабости и гипотрофии мышц бедер и тазового пояса - 82,9 % ($p = 0,0007$), затруднения подъема / спуска по лестнице - 78 % ($p < 0,0001$), болевых ощущений в мышцах нижних конечностей по типу «кramпи» - 65,9 % ($p < 0,0001$).

В начале исследования выполнено детальное клиничко-инструментальное обследование детей, включенных в работу, и проведено сравнение полученных данных между пациентами со СМА 2 и 3 типов.

Установлено, что балльная оценка по шкале функциональных возможностей у детей со СМА 3 типа была в 2,5 раза выше, чем у пациентов со СМА 2 типа ($p < 0,0001$).

Была обнаружена существенная разница при измерении мышечной силы: балльная оценка в проксимальных группах верхних конечностей у детей со СМА

3 типа была выше в 3,52 раза ($p < 0,0001$), в проксимальных отделах нижних конечностей в 4,28 раза ($p < 0,0001$). В то же время у пациентов со СМА 2 и 3 типов выявлена схожесть топики-этиологической детерминации миогенного поражения в виде наименьшего вовлечения дистальных групп мышц, что учитывалось при коррекции двигательных нарушений.

Результаты ЭНМГ-исследования, проведенного в дебюте исследования, указывали на наличие ранних проявлений вторичного миогенного и аксонального поражения, выраженность которого была существенно выше у детей со СМА 2 типа: обращает на себя внимание обнаруженное существенное увеличение показателей ПФ и ПОВ в группе пациентов со СМА 2 типа. Количество ПФ было в 1,8 раза больше в группе со СМА 2 типа ($p = 0,0281$), а показатель ПОВ в группе со СМА 2 типа превышал аналогичный параметр у детей со СМА 3 типа в 4,7 раза ($p < 0,0001$). Значительное повышение показателей ПФ указывало на развитие миопатического процесса (Farrar M. A. et al., 2013). Выявление ПОВ трактовалось как проявление неврогенного поражения (Straver D. C. et al., 2011; Дзяк Л. А., 2012; Соколова М. Г., 2014).

В начале исследования у пациентов со СМА 3 типа значение амплитуды М-ответа было в 2,62 раза выше в сравнении с группой со СМА 2 типа ($p < 0,0001$), что свидетельствует о существенно более выраженных аксональных невропатических нарушениях у детей со СМА 2 типа (Singh R. N et al., 2018; Shorrock H. K. et al., 2019).

Подтверждением активности развития миогенных нарушений является и значительная степень ДМАП (Николаев С. Г., 2010). В начале исследования у пациентов группы со СМА 2 типа этот параметр был выше в 1,56 раза в сравнении с группой со СМА 3 типа ($p < 0,0001$), что свидетельствует о большей выраженности миопатического повреждения у пациентов со СМА 2 типа.

Признаки миогенного паттерна получены и при исследовании ДСЧП: этот показатель у детей со СМА 2 типа был в 1,66 раза выше в сравнении с группой со СМА 3 типа ($p < 0,0001$), что указывает на меньшую выраженность

сопутствующего миогенного повреждения нейромоторной интеграции в группе со СМА 3 типа (Касаткина Л. Ф. и соавт., 2010).

При изучении степени деформации позвоночного столба по Коббу ее выраженность была в 1,92 раза больше у пациентов со СМА 2 типа ($p < 0,0001$), что характеризует различную тяжесть деформации позвоночного столба, более выраженную у детей со СМА 2 типа.

Полученные данные об особенностях ранних клинических проявлений заболевания позволили более четко спрогнозировать дальнейшее развитие моторных симптомов, оказывающих негативное влияние на течение заболевания. На основе полученных результатов клинико-электронейромиографического исследования были определены существенные различия клинического течения заболевания у пациентов со СМА 2 и 3 типа, что учитывалось в разработке терапевтической стратегии.

Проведенный корреляционный анализ позволил установить тесные корреляционные взаимосвязи между значениями амплитуды М-ответа как маркера аксонального поражения и силой в мышцах дистальных отделов конечностей. В группе пациентов со СМА 2 типа выявлена тесная прямая корреляционная связь между значениями амплитуды М-ответа (маркера аксонального повреждения) и показателями мышечной силы в дистальных отделах верхних конечностей ($r = 0,58$) и нижних конечностей ($r = 0,68$). Аналогичная ситуация отмечена и в группе со СМА 3 типа, у которых получены тесные прямые корреляционные связи между значениями амплитуды М-ответа и показателями балльных оценок мышечной силы в дистальных группах мышц рук ($r = 0,64$) и ног ($r = 0,64$). Установлено, что при достаточной сохранности амплитуды М-ответа отмечается меньшая выраженность аксональной дегенерации, что сопряжено с более высокими показателями мышечной силы в дистальных группах конечностей. Из этого следует, что одним из триггеров развития скелетно-мышечных осложнений служит формирующаяся аксональная невропатия, которая сопровождается снижением мышечной силы в дистальных отделах конечностей и оказывает влияние на течение заболевания, в частности,

способствует формированию нейрогенных контрактур (Fujak A. et al., 2011), что необходимо учитывать при планировании лечебно-профилактических мероприятий, а именно: при выявлении по данным ЭНМГ-исследования признаков аксональной невропатии в комплекс лечения нейрогенных контрактур рекомендуется включать терапию, направленную на потенцирование процессов аксоплазматического транспорта (тиоктовая кислота, актовегин).

В группе пациентов со СМА 2 типа выявлена тесная прямая корреляционная связь между значениями ДМАП и ДСЧП (маркеров миопатического повреждения) и рентгенологическими признаками степени тяжести сколиоза по Коббу: $r = 0,74$ и $r = 0,77$ соответственно. Подобная ситуация отмечена и в группе со СМА 3 типа, в которой установлена тесная прямая взаимосвязь значений ДМАП и ДСЧП и показателей деформационного угла по Коббу: $r = 0,8$ и $r = 0,75$ соответственно. Таким образом установлено, что высокие показатели ДМАП и ДСЧП характеризуют активность развития миопатического повреждения и сопряжены с большей выраженностью нейромышечного сколиоза (Бакланов А. Н. и соавт., 2011; Allam A. M. et al., 2013; Livingston K. et al., 2015), что важно учитывать в профилактике и лечении сколиоза у детей со СМА, а именно: при обнаружении по данным ЭНМГ-исследования признаков миогенного поражения рекомендуется включать курсовую медикаментозную терапию метаболического действия (фосфокреатинин, витамин D3).

На основе результатов клинко-электронейромиографических исследований у детей ОГ определялась стратегия персонализированной комбинированной терапии, которая содержала медикаментозные и немедикаментозные методы воздействия, в том числе: диетотерапию, которая назначалась с учетом возникающих сопутствующих метаболических нарушений (Иллариошкин С. Н., 2012), при тщательно сбалансированном соотношении нутриентов, включая полноценную белковую диету с повышенным содержанием полиненасыщенных жирных кислот (Finkel R. et al., 2015, 2017; Mercuri E. et al., 2018; Silva A. L. et al., 2020), адаптивную мануальную терапию, специальный точечный и сегментарный массаж спины, туловища и конечностей, комплекс упражнений менее

пораженных групп мышц с приемами стрейч-гимнастики (Lewelt A. et al., 2015; de Visser M. et al., 2017).

Медикаментозные подходы включали метаболическую терапию: воздействие на различные уровни мышечного комплекса с применением цитруллина маллата, фосфокреатинина, витамина Д3, антигипоксантов убихинона и коэнзима (Балыкова Л. А. и соавт., 2017; Камчатнов П. Р. и соавт., 2017; Скоромец А. А., 2016, 2019). Проводили стимулирование метаболических процессов мотонейронов (Cantó C. et al., 2012; García-Minguillán C. J. et al., 2014) с использованием ацетилкарнитина, цитофлавина, механизм действия которого обусловлен синергичным эффектом входящих в его состав компонентов (включая янтарную кислоту + инозин + никотинамид + рибофлавин), мембраностабилизацию с назначением цитиколина как донатора фосфолипидов (Клюшников С. А., 2012; Воробьев П. А. и соавт., 2013), холинотропных соединений, в частности, ипидакрина (Строков И. А., 2013; Авакян Г. Н. и соавт., 2015; Камчатнов П. Р. и соавт., 2017), потенцирование процессов аксоплазматического транспорта, включая тиоктовую кислоту, актовегин (Кольцова Е. А. и соавт., 2017; Скоромец А. А., 2019).

Терапия у детей ГС, как отмечалось выше, назначалась на основании федеральных и международных клинических рекомендаций (Wirth B., 2002; Влодавец Д. В. и соавт., 2013; Arnold W. D. et al., 2015; Соколова М. Г. и соавт., 2016), в которых показана курсовая симптоматическая терапия без учета данных ЭНМГ.

Алгоритм дифференцированной комплексной терапии, направленный на замедление процессов нейронопатического повреждения, основывался на результатах игольчатой ЭНМГ с определением фасцикуляторной активности и анализом длительности и амплитуды ПДЕ. При интенсивности ПФЦ 1–2 у. е, увеличении длительности ПДЕ не более 75 % и значениях амплитуды ПДЕ 1–2 мВ констатировали начальные проявления нейронопатического повреждения и в лечебные мероприятия включали мезопунктуру с препаратами, действие

которых направлено на стимуляцию метаболических процессов мотонейронов с последующим переходом на прием внутрь до 3 месяцев.

При росте числа ПФЦ более 2 у.е. нарастание длительности более 75 %, рост амплитуды выше 2 мВ расценивали как прогрессирование нейронопатического повреждения и в комплекс лечения включали мезопунктуру в зоны шейного и поясничного утолщений с соединениями-донаторами фосфолипидов с дальнейшим переходом на прием внутрь до 3 месяцев.

При снижении амплитуды М-ответа на 35–70 % и при показателях ПОВ не более 2 у.е. констатировали начальные признаки аксонопатической невропатии с последующим проведением курса мезотерапии с холинотропными соединениями и дальнейшим переходом на таблетированную форму сроком до 2 месяцев.

При падении амплитуды М-ответа более, чем на 70 % и нарастании ПОВ свыше 2 у.е. констатировали усиление аксональной невропатии и назначали терапию, направленную на потенцирование процессов аксоплазматического транспорта продолжительностью до 2 месяцев.

При ДМАП и ДСЧП на 30–55 %, наличии единичных ПФ (не более 2 у.е.) состояние характеризовали как начальные признаки вторичного миогенного поражения и рекомендовали комплекс лекарственных средств метаболического и антиоксидантного действия сроком до 3 месяцев.

При нарастании ДМАП и ДСЧП более чем на 55 % и интенсификации ПФ выше 2 у.е. диагностировали утяжеление миогенных нарушений и назначали курс внутривенного введения фосфокреатинина с последующим переходом на пероральную форму креатина сроком на 1 месяц в сочетании с длительным таблетированным приемом витамина Д3 до 3 месяцев.

Алгоритм поэтапной терапии нейромышечного сколиоза, помимо результатов ЭНМГ-исследования, определялся с учетом величины деформационного угла бокового отклонения по Коббу.

При величине угла Кобба менее 10°, что соответствовало 1 степени сколиоза, рекомендовали дозированное ношение мягкого корсета, а также сегментарный массаж. При нарастании угла сколиотической деформации от 10°

до 25°, характеризующего 2 степень сколиоза, в лечение подключали мануальную терапию, паравертебральное введение микродоз нейропептидов. При 3 степени сколиоза с углом деформации по Коббу 26°–50° рекомендовали использование индивидуализированного ортеза для спины, длительное ношение жесткого корсета. Совместно с ортопедами рассматривали вопрос о необходимости оперативного лечения при значениях угла деформации более 50°. Выявление вторичных миогенных нарушений по данным ЭНМГ являлось основанием для курсового назначения метаболической терапии, направленной на различные звенья мышечного комплекса.

На основе показателей шкал функциональных возможностей и, прежде всего, результатов ЭНМГ в различные периоды течения заболевания определяли объем поэтапной терапии нейрогенных контрактур. Результаты балльной оценки в диапазоне 15–9 баллов по шкале MHS или более 16 баллов по шкале RHS в группе со СМА 2 типа, показатели балльной оценки в пределах 29–26 баллов по шкале MHS или выше 45 баллов по шкале RHS в группе со СМА 3 типа расценивались как начальная стадия формирования нейрогенных контрактур. В этой ситуации рекомендовали суставной и точечный массаж, проводилась адаптивная разработка пораженных суставов с приемами стрейч-гимнастики.

Оценочные показатели ниже 9 баллов по шкале MHS и менее 16 баллов по шкале RHS у пациентов со СМА 2 типа и меньше 45 баллов по шкале RHS у детей со СМА 3 типа расценивали как стадию формирования стойких нейрогенных контрактур, при которой дополнительно применялись технические средства ортопедической направленности. При диагностике вторичного аксонального повреждения проводился курс терапии, направленный на потенцирование аксоплазматического транспорта.

Представленные алгоритмы персонализированной терапии, основанной на результатах клинко-электронейромиографических исследований, позволили существенно улучшить клиническое течение заболевания у детей и в определенной степени депрессировать нейродегенеративные процессы в мотонейронах спинного мозга.

При обследовании двигательных возможностей в ОГ и ГС в различные периоды течения заболевания было установлено: через 3 года от дебюта исследования показатели функциональных возможностей, измеренные по шкале RHS у пациентов со СМА 2 и 3 типа, указывали на более тяжелое клиническое течение в ГС-2 и ГС-3: балльная оценка в ОГ-2 была на 34,55 % выше, чем в ГС-2 ($p = 0,0004$); балльная оценка в ОГ-3 на 19,47 % выше, чем в ГС-3 ($p = 0,0015$). Через 2 года от предыдущей контрольной временной отметки снижение значений балльных оценок по шкале RHS по-прежнему преобладало в ГС-2 – ГС-3: в 2,09 раза у пациентов ГС-2 и в 1,41 раза у детей ГС-3 ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно). Существенно менее выраженная отрицательная динамика функциональных возможностей в ОГ-2 – ОГ-3 свидетельствует о позитивном влиянии тактики персонализированной терапии, построенной с учетом патофизиологических механизмов развития и течения заболевания.

Через 3 года показатели мышечной силы в исследуемых группах, измеренные с учетом возрастного критерия по шкале L. McPeak, указывали на различный уровень двигательных возможностей. У детей ОГ-3 значения мышечной силы в дистальных отделах верхних конечностей в 1,31 раза были выше аналогичного показателя в ГС-3 ($p = 0,0349$). Мышечная сила в проксимальных отделах верхних конечностей у детей ОГ-3 была в 1,70 раза выше, чем в ГС-3 ($p = 0,0002$). Мышечная сила в проксимальных отделах нижних конечностей в ОГ-3 была выше в 1,25 раза, в проксимальных отделах верхних конечностях в 1,47 раза больше в сравнении с пациентами из ГС-3 ($p = 0,0323$ и $p = 0,0178$ соответственно). Аналогичную ситуацию наблюдали со значениями мышечной силы в проксимальных отделах верхних конечностей у пациентов со СМА 2 типа, которая в 2,04 раза оказалась выше в ОГ-2 ($p = 0,0102$).

Через два года после предыдущей контрольной временной отметки зафиксирована наиболее существенная разница в значениях мышечной силы у детей со СМА 2 типа, полученная в дистальных и проксимальных отделах верхних конечностей: в ОГ-2 этот показатель в 1,97 раза ($p < 0,0001$) и 1,83 раза ($p = 0,0034$) соответственно был выше, чем в ГС-2. Подобная ситуация

наблюдалась и у детей со СМА 3 типа, у которых наиболее существенные различия в показателях мышечной силы были получены в дистальных отделах верхних конечностей: в ОГ-3 они были выше в 1,51 раза ($p = 0,0220$). Полученные результаты свидетельствуют о позитивном влиянии проводимой терапии на сохранение двигательных возможностей у пациентов ОГ-2 и ОГ-3.

О значительно более высоком двигательном потенциале у детей ОГ-2 и ОГ-3 свидетельствуют результаты рентгенологического обследования позвоночника. Через год от начала исследования рентгенологические показатели свидетельствовали о прогрессировании нейромышечного сколиоза, более выраженного в ГС-2, где угол бокового отклонения Кобба был в 1,79 раза выше, чем в ОГ-2 ($p = 0,0012$); у детей ГС-3 этот показатель в 2,07 раза превышал аналогичные значения в ОГ-3 ($p = 0,0004$). Через 2 года от предыдущей контрольной временной отметки степень сколиоза наиболее выросла в ГС-2 и ГС-3: в 1,73 раза в группе со СМА 2 типа ($p = 0,0013$) и в 1,89 раза в группе со СМА 3 типа ($p = 0,0004$). К концу 5-летнего исследования тяжесть сколиотической деформации была более выражена в ГС-2 и ГС-3: у детей ГС-2 изучаемый признак в 1,33 раза выше, чем в ОГ-2 ($p = 0,0054$), аналогичный показатель в ГС-3 был в 2,3 раза выше в сравнении с показателями в ОГ-3 ($p = 0,0122$). К завершению 5-летнего наблюдения распределение пациентов со СМА 2 и 3 типа по степени тяжести сколиотической деформации позвоночника свидетельствовало о более высоком уровне функциональных возможностей с сохранением большего объема двигательного потенциала у детей ОГ-2 и ОГ-3: в ОГ-2 у 34 (85 %) пациентов была зафиксирована 2 степень тяжести сколиоза, у 6 (15 %) выявлена 3 степень тяжести, в то время как в ГС-2 у всех пациентов (14 детей (100 %)) сколиоз соответствовал 3 степени тяжести; в ОГ-3 у 23 (92 %) пациентов диагностирована 1 степень сколиоза, у 2 (8 %) – 2 степень тяжести, в то время как в ГС-3 у 10 (62,5 %) выявлен сколиоз 2 степени, у 6 (37,5 %) – сколиоз 3 степени.

О более благоприятном течении заболевания у детей ОГ-2 и ОГ-3 свидетельствуют и результаты ЭНМГ-исследований, полученные на различных стадиях развития болезни.

Через 1 год от начала заболевания длительность ПДЕ у детей ОГ-2 увеличилась на 14,83 % (как признак прогрессирования нейронопатического повреждения), в то время как в ГС-2 рост составил 28,32 % ($p < 0,0001$). Еще более весомая разница, достигшая трехкратных значений, получена при измерении длительности ПДЕ у детей со СМА 3 типа: в ОГ-3 увеличение показателей составило 6,49 %, в ГС-3 – 19,33 % ($p = 0,0312$). Отмеченная тенденция указывает на различные темпы прогрессирования нейронопатического дегенеративного процесса и положительный эффект от проводимой персонализированной терапии, построенной с учетом патофизиологических механизмов течения заболевания.

Свидетельством активности процессов повреждения мотонейронов спинного мозга у детей со СМА 2 и 3 типа является значительное увеличение числа ПФЦ. За год их количество в ОГ-2 выросло на 83,33 %, в то время как в ГС-2 отмечено троекратное повышение ПФЦ ($p < 0,0001$). За аналогичный период в ОГ-3 также отмечено увеличение активности ПФЦ на 45,28 %, в ГС-3 этот показатель был выше в 2,25 раза ($p = 0,0004$). Пик роста ПФЦ зафиксирован спустя 2 года у детей со СМА 2 типа: в ОГ-2 интенсивность ПФЦ увеличилась в 2,66 раза, в ГС-2 в 2,11 раза ($p = 0,0038$). Еще более существенное увеличение ПФЦ выявлено к окончанию исследования: в ОГ-2 этот показатель вырос в 4,53 раза ($p = 0,0013$), в ГС-2 в 6,46 раза ($p = 0,0013$). К завершению 5-летнего наблюдения интенсивность ПФЦ в ГС-2 была в 1,64 раза выше в сравнении с исследуемым феноменом в ОГ-2 ($p = 0,0013$).

В ОГ-3 количество ПФЦ выросло в 1,43 раза, в ГС-3 – в 3,17 раза ($p = 0,0010$). В конечной точке проведенного исследования частота выявления фасцикуляторной активности у детей ГС-3 в 1,72 раза превышала аналогичный показатель в ОГ-3 ($p = 0,0010$), что является признаком большей интенсивности повреждения мотонейронов спинного мозга в ГС-2 и ГС-3.

Проведенная через год от начала исследования оценка ПФ (маркера вторичного миопатического повреждения) свидетельствовала о существенных различиях в интенсивности изучаемого признака в наблюдаемых группах: у пациентов ОГ-2 темпы прироста ПФ составили 60 %, в ГС-2 этот показатель увеличился в 3,87 раза ($p < 0,0001$). У детей ОГ-3 рост числа ПФ составил 55,56 %, в ГС-3 – в 12,6 раза ($p = 0,0481$). Через 3 года в группе ОГ-2 активность ПФ увеличилась на 70 %, в ГС-2 – в 2,13 раза ($p < 0,0001$), в ОГ-3 прирост составил 77,77 %, в ГС-3 – увеличение количества ПФ было более чем в 4 раза ($p = 0,0072$). Через 5 лет наблюдения сохранялся более высокий рост количества регистрируемых ПФ в ГС-2 и ГС-3 с разницей в 2,66 раза у детей со СМА 2 типа ($p < 0,0001$) и в 4,74 раза у обследованных больных со СМА 3 типа ($p < 0,0001$), что свидетельствовало о большей степени выраженности вторичного миогенного поражения в ГС-2 и ГС-3.

О выраженности миопатического повреждения судили по ДМАП и ДСЧП на различных этапах развития заболевания. Через 1 год в ОГ-2 и ОГ-3 значения ДМАП существенно не изменилась, в ГС-2 этот показатель вырос на 11,35 % ($p = 0,0070$), у пациентов ГС-3 степень ДМАП выросла на 50,16 % ($p = 0,0212$). Через 3 года от дебюта исследования в ОГ-2 значения ДМАП возросли на 14,48 % с двукратным приростом данного параметра у детей ГС-2 ($p = 0,0004$); в ОГ-3 ДМАП увеличилась на 43,09 %, в то время в ГС-3 на 79,60 % ($p < 0,0001$). К завершению 5-летнего наблюдения этот параметр повысился у пациентов ОГ-2 на 35,14 %, при увеличении в 2,67 раза в ГС-2 ($p < 0,0001$); разница у детей со СМА 3 типа составила 2,23 раза с наибольшей степенью прироста у детей ГС-3 ($p < 0,0001$), что указывает на меньшую степень вторичного миогенного поражения в ОГ-2 и ОГ-3.

Наряду с усилением выраженности ДМАП диагностировали прирост ДСЧП как показателя активности формирования миогенного повреждения. Через год от начала исследования отметили усиление признаков изучаемого параметра в ОГ-2 на 4,01 %, в ГС-2 – на 15,68 % ($p = 0,0113$); в ОГ-3 этот показатель вырос на 12,38 %, в ГС-3 на 58,23 % ($p = 0,0372$). Через 3 года от начала исследования у

детей ОГ-2 показатель ДСЧП увеличился на 18,21 %, в ГС-2 повысился в 3,3 раза ($p = 0,0070$); в ОГ-3 ДСЧП выросла на 25,34 %, в ГС-3 увеличился на 16,89 % ($p = 0,0279$). За пять лет исследования интенсивность ДСЧП была существенно выше в ГС-2 и ГС-3: в 2,34 раза ($p = 0,0002$) и 2,87 раза ($p < 0,0001$) соответственно, что является свидетельством менее выраженного мышечного повреждения в основных группах.

Результаты стимуляционной ЭНМГ, характеризующие понижение амплитуды М-ответа на различных этапах развития заболевания, свидетельствовали о более высоких темпах формирования аксональной невропатии у детей ГС-2 и ГС-3: через 1 год от начала исследования в ОГ-2 этот показатель практически не изменился, в то время как в ГС-2 падение амплитуды М-ответа составило 36,9 % ($p = 0,0044$), а в ГС-3 понижение составило 55,1 % ($p = 0,0002$). К завершению исследования снижение амплитуды М-ответа у детей ОГ-2 составило 66,01 %, в ГС-2 – 88,47 % ($p = 0,0008$); в ОГ-3 уменьшение этого параметра составило 26,01 %, в ГС-3 он снизился в 3,29 раза ($p < 0,0001$), что свидетельствовало о большей выраженности аксонального поражения у пациентов ГС-2 и ГС-3.

Таким образом, предложенная концепция персонализированного подхода к ведению детей со СМА позволила рационально и дифференцированно направлять терапевтические возможности на сдерживание прогрессирования возникающих вторичных патологических процессов. Верификация аксонального и миопатического повреждения с мониторингом степени выраженности патофизиологических нарушений позволила адекватно и прецизионно осуществлять выбор лечения, что в совокупности способствовало замедлению темпов прогрессирования болезни и позитивно влияло на двигательные возможности и сохранение большего объема двигательного потенциала, позволяя улучшить качество жизни пациентов.

Углубленное изучение факторов, инспирирующих прогрессирование заболевания, динамическая верификация ведущих патологических симптомов у пациентов со СМА, дополненная данными ЭНМГ, выделение дополнительных

триггеров, оказывающих негативное влияние на развитие осложнений со стороны костно-мышечного аппарата, расширило представление о механизмах саногенеза СМА на различных стадиях течения заболевания, что позволило сформировать персонализированные подходы комплексного патогенетического лечения и выработать клинико-электронейромиографические критерии прогнозирования эффективности терапии.

Внимательное изучение топико-этиологического паттерна вторичного миогенного поражения и связанных с ними двигательных нарушений позволило выйти на комплекс проактивных реабилитационных мероприятий, направленных на разработку наименее задействованных в патологический процесс групп мышц, что представляет стратегически важное значение для пациентов с точки зрения сохранения двигательного потенциала, предупреждения и минимизации осложнений.

Использование ЭНМГ дает возможность своевременно обнаруживать и проводить динамический мониторинг развития вторичного миогенного и неврогенного поражения, отслеживать степень выраженности нейронопатии, что позволяет прецизионно и дифференцированно направлять терапевтические возможности на сдерживание прогрессирования этих процессов, оценивать эффективность проводимых лечебных мероприятий, делать прогнозы дальнейшего течения заболевания.

Динамическое наблюдение за течением СМА с учетом особенностей клинико-функционального паттерна, адекватной тактики ведения на различных стадиях течения заболевания способствует замедлению темпов прогрессирования болезни и развития осложнений, что позитивно сказывается на двигательных возможностях и качестве жизни пациентов. В этой связи важнейшее значение имеет проблема ранней диагностики СМА, позволяющей своевременно определиться со стратегией терапевтических мероприятий, включая современные возможности геномодулирующего лечения.

На основании проведенного исследования и полученных результатов был разработан алгоритм длительного медико-социального и диспансерного

наблюдения, который включает консультативные осмотры невролога, ортопеда, педиатра, проведение ЭНМГ-исследования каждые 3 месяца, рентгенографии ежегодно, что в совокупности определяет тактику долгосрочной курации, включая персонализированную комбинированную терапию, проведение дополнительных методов исследования (лабораторных, инструментальных, радиологических), решение вопроса о необходимости госпитализации в стационарные педиатрические отделения для уточнения и лечения соматической патологии и нахождении в отделении реабилитации.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлены теоретическое обобщение и новое решение актуальной научной проблемы, которая заключается в разработке патогенетически обоснованного нейрореабилитационного комплекса для больных СМА 2 и 3 типа на основе оценки патофизиологических и саногенетических механизмов развития и течения заболевания, индивидуальных клинических и электронейромиографических характеристик, дифференциации ведущего паттерна двигательных расстройств и их скелетно-мышечных осложнений.

1. Фенотипический вариант определяет тяжесть течения СМА. У детей со СМА 2 типа болезнь протекает в более тяжелой форме с большей степенью функциональных и двигательных нарушений. Балльная оценка функциональных возможностей по шкале MHS у детей со СМА 2 типа в 2,5 раза ниже в сравнении с пациентами со СМА 3 типа ($p < 0,0001$). Мышечная сила по шкале Хаммерсмит меньше при СМА 2 типа в проксимальных отделах верхних конечностей в 3,52 раза ($p < 0,0001$), в проксимальных отделах нижних конечностей в 4,28 раза ($p < 0,0001$).

2. Динамическое наблюдение с применением метода ЭНМГ позволило установить новые патогенетические механизмы развития и течения СМА, связанные с формированием вторичного неврогенного и миогенного поражений, играющих существенную роль в снижении двигательных возможностей пациентов за счет их потенцирующего влияния на формирование неврогенных контрактур и сколиотической деформации позвоночного столба. Установлено, что для усиления патофизиологических механизмов саногенеза воздействие необходимо направлять на наименее задействованные в патологическом процессе мышечные группы, что существенно повышает эффективность лечебных мероприятий и позволяет осуществлять стратегическое планирование и прогнозирование эффективности реабилитационных мероприятий.

3. Течение заболевания у пациентов со СМА сопровождается формированием вторичного миогенного поражения, оказывающего негативное влияние и утяжеляющего ход болезни. Выраженность процессов вторичного миогенного поражения выше при втором фенотипическом варианте СМА: интенсивность ПФ в 1,8 раза ($p = 0,0281$), выраженность ДМАП и ДСЧП в 1,56 раза ($p < 0,0001$) и 1,66 раза ($p < 0,0001$) выше у пациентов со СМА 2 типа.

Вторичное миогенное поражение является важным патогенетическим звеном формирования сколиотической деформации позвоночного столба при СМА с высокой степенью корреляции ДМАП и ДСЧП с величиной бокового отклонения по Коббу в группах со СМА 2 и 3 типа.

Повышенные значения ДМАП и ДСЧП отражают высокую активность течения процесса вторичного миогенного поражения и выступают в качестве маркера риска развития и прогрессирования сколиотической деформации позвоночника у детей со СМА.

4. В патогенезе СМА важное значение принадлежит вторичному аксональному поражению. Его выраженность выше у пациентов со СМА 2 типа. Показатели значений ПОВ и амплитуды М-ответа превосходят у детей со СМА 3 типа в 4,7 раза ($p < 0,0001$) и в 2,62 раза ($p < 0,0001$) соответственно.

Степень вторичного аксонального поражения имеет тесную прямую корреляционную зависимость с мышечной силой в дистальных отделах верхних и нижних конечностей и является фактором, определяющим развитие нейрогенных контрактур у детей со СМА. Существенное падение амплитуды М-ответа (более чем на 70 %) является неблагоприятным прогностическим фактором и указывает на высокий риск развития нейрогенных контрактур, снижает прогноз эффективности лечебных мероприятий.

5. Дебют заболевания определяется фенотипической принадлежностью СМА. В дебюте СМА 2 типа преобладают симптомы в виде ограничения активных движений в конечностях ($p = 0,0288$), манипулятивной дисфункции ($p < 0,0001$), симптоматики слабости и гипотрофии мышц плечевого пояса и

верхней части туловища ($p < 0,0001$), фасцикуляций языка и интенционного тремора ($p = 0,0001$).

Инициальные симптомы СМА 3 типа представлены частыми падениями, спотыканиями, быстрой утомляемостью ($p = 0,0097$), слабостью и гипотрофией мышц бедер и тазового пояса ($p = 0,0007$), затруднением подъема или спуска по лестнице ($p < 0,0001$), болями в мышцах по типу «крампи» ($p < 0,0001$).

Факторами, провоцирующими дебют СМА, выступают респираторные вирусные инфекции (29,5 %), вакцинация АКДС (20 %). Ведущими преморбидными симптомами являются дисплазия тазобедренного сустава (94,7 %), гипермобильный суставной синдром (92,6 %), патологическая девиация стоп (78,9 %).

6. Объем терапевтических мероприятий нейронопатии определяется параметрами ЭНМГ-исследования. При начальных проявлениях нейронопатии (ПФЦ 1–2 у. е., увеличение длительности ПДЕ не более 75 % и амплитуды ПДЕ в интервале 1–2 мВ) эффективна мезопунктура препаратами, повышающими энергетический потенциал клетки, назначение комбинированных нейропротективных препаратов. При прогрессировании нейронопатии (ПФЦ более 2 у. е., нарастание длительности более 75 % и амплитуды выше 2 мВ) необходимо применение мезопунктуры в зоны шейного и поясничного утолщений препаратами-донаторами фосфолипидов с последующим приемом их пероральных форм (цитиколин).

Терапевтическая стратегия вторичной аксональной невропатии определяется степенью аксонального повреждения. При начальных признаках аксонопатической невропатии (снижение амплитуды М-ответа на 35–70 %, ПОВ 1–2 у. е.) эффективны курсы мезотерапии холинотропными соединениями (ипидакрин) с последующим длительным приемом таблетированных форм. При грубом аксональном повреждении (падение амплитуды М-ответа более чем на 70 %, ПОВ более 2 у. е.) целесообразно дополнительное применение инъекционных и таблетированных форм нейрометаболических препаратов (актовегин).

Коррекция проявлений вторичного миопатического повреждения при СМА строится на основе ЭНМГ-показателей. При показателях ДМАП и ДСЧП в диапазоне 30–55 % и ПФ не выше 1–2 у. е. эффективно применение комплекса препаратов метаболического и антиоксидантного действия (убихинон, L-карнитин, цитруллина малат). При прогрессировании вторичного миогенного повреждения (ДМАП и ДСЧП более 55 %, ПФ выше 2 у. е.) целесообразно внутривенное введение препаратов, улучшающих метаболизм мышечной ткани (фосфокреатинин), и длительный прием витамина D.

7. Реабилитационные мероприятия при сколиотической деформации позвоночного столба и нейрогенных контрактурах носят комплексный характер и определяются тяжестью течения патологического процесса. При сколиозе легкой степени целесообразно применение сегментарного массажа и ношение мягкого корсета. При сколиозе 2 степени эффективно дополнительное использование адаптивной мануальной терапии, паравертебральная мезопунктура с нейропептидами (церебролизин, кортексин). При тяжелой степени сколиоза показано использование индивидуальных ортезов и длительное ношение жесткого корсета.

На ранних стадиях формирования нейрогенных контрактур эффективно применение суставного точечного массажа с использованием мягких лекарственных форм на основе метаболических и хондропротективных средств (актовегин, хондроитинсульфат) с последующим проведением стрейч-гимнастики. На стадии формирования стойких нейрогенных контрактур показано дополнительное назначение технических средств ортопедической направленности, включая использование подвижных подставок для рук, поддерживающих повязок, туторов, шинирование.

8. Применение разработанного алгоритма дифференцированной терапии позволило существенно улучшить клиническое течение заболевания у детей со СМА, сохранить двигательный потенциал на более высоком уровне, пролонгировать функциональную активность пациентов, замедлить процессы атрофии мышц и формирование скелетно-мышечных осложнений. Балльные

оценки функциональных возможностей существенно выше в основных группах: в 2,09 раза ($p < 0,0001$) у пациентов со СМА 2 типа и в 1,41 раза ($p < 0,0001$) у больных СМА 3 типа. Мышечная сила в дистальных и проксимальных отделах верхних конечностей существенно выше у пациентов основной группы: со СМА 2 типа в 1,97 раза ($p < 0,0001$) и 1,83 раза ($p = 0,0034$) соответственно; мышечная сила в дистальных отделах нижних конечностей выше у больных СМА 3 типа основной группы в 1,51 раза ($p = 0,0020$). Фасцикуляторная активность в основных группах со СМА 2 и 3 типа ниже в 1,64 раза ($p = 0,0013$) и 1,72 раза ($p = 0,0010$) соответственно как проявление замедления интенсивности процессов нейропатии. В основных группах со СМА 2 и 3 типа зафиксировано понижение амплитуды М-ответа на 66,01 % и 26,01 % соответственно, в группах сравнения со СМА 2 и 3 типа снижение составило 88,47 % ($p = 0,0008$) и в 3,29 раза ($p < 0,0001$) соответственно, как проявление менее выраженной аксональной дегенерации у пациентов основных групп. Рост числа ПФ существенно ниже в основных группах со СМА 2 и 3 типа с разницей в 2,66 раза ($p < 0,0001$) и 4,74 раза ($p < 0,0001$) соответственно, а интенсивность увеличения значений ДМАП ниже в 1,43 раза ($p < 0,0001$) и в 1,55 раза ($p < 0,0001$) соответственно, в меньшей степени отмечен и рост показателей ДСЧП: в 1,34 раза ($p = 0,0002$) и 1,87 раза ($p < 0,0001$) соответственно, свидетельствующее о замедлении прогрессирования миогенной деструкции у детей основных групп. Темпы прогрессирования сколиотической деформации ниже у детей основных групп со СМА 2 и 3 типа с разницей в 1,33 раза ($p = 0,0054$) и в 2,3 раза ($p = 0,0122$) соответственно.

9. Разработана индивидуально ориентированная программа медико-социального сопровождения и диспансерного наблюдения пациентов со СМА, которая заключается в многопрофильности реабилитационных мероприятий с созданием мультидисциплинарных бригад, включающих специалистов различного профиля в составе которых: невролог, педиатр / семейный врач, генетик, ортопед, физиотерапевт, диетолог, а также сотрудники медицинских организаций (и их структурных подразделений), оказывающие специализированную медицинскую помощь детям со СМА. Врачи других

специальностей (анестезиолог-реаниматолог, пульмонолог, кардиолог, гастроэнтеролог) привлекаются по мере возникновения специфических проблем. В круг обязанностей врача-невролога входит обследование, постановка и уточнение диагноза, составление персонализированного плана многопрофильного наблюдения, оценка динамики и степени прогрессирования заболевания, назначение и коррекция стратегии терапии с учетом ранжирования на функциональные классы и данных клинико-инструментальных исследований, формирование стратегии лечения на ближайшие несколько месяцев вперед с учетом текущего скелетно-мышечного статуса пациента и прогнозируемых ухудшений на основе результатов ЭНМГ-исследования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С практической и прогностической позиции необходима дифференциация различных фенотипических вариантов СМА с учетом особенностей их клинического течения, характера двигательных нарушений, подтвержденных верифицированными оценочными шкалами Хаммерсмит и L. McPeak («лежачие пациенты», «сидячие пациенты», «ходячие пациенты») и результатами ЭНМГ-исследований.

2. Важнейшее значение в клинической практике имеет использование метода ЭНМГ, который позволяет сократить сроки диагностики СМА, проводить мониторинг течения заболевания, своевременно выявлять вторичное миогенное и неврогенное поражения, определяться со стратегией персонализированной терапии и осуществлять контроль эффективности реабилитационных мероприятий.

3. Наиболее значимыми ЭНМГ-параметрами в ранней диагностике СМА являются показатели амплитуды М-ответа, данные поверхностной ЭНМГ с нагрузочными пробами и изучением девиации максимальной амплитуды потенциалов, девиации средней частоты потенциалов.

Важным является внимательное исследование феноменов игольчатой ЭНМГ с обязательным включением в диагностический процесс анализа интенсивности спонтанной активности (ПФ, ПФЦ, ПОВ) и характеристик потенциалов двигательных единиц (длительность и амплитуда).

4. При планировании программы лечения и профилактики нейрогенных контрактур и сколиозов у детей со СМА целесообразно комбинированное воздействие, включающее ортопедические вспомогательные приспособления, комплекс упражнений, направленных на увеличение амплитуды движений пораженных суставов, щадящую мануальную терапию, сегментарный массаж, мезопунктуру, дополнительное назначение медикаментозной терапии,

оказывающей позитивное влияние на функцию аксонов и метаболические процессы скелетных мышц.

5. При составлении реабилитационных программ, направленных на профилактику скелетно-мышечных нарушений, для повышения эффективности лечения необходимо на основании метода мануального тестирования и ЭНМГ определять мышечные группы, которые в меньшей степени вовлечены в патологический процесс для последующего их максимального вовлечения в терапевтические мероприятия.

6. Маршрутизация длительного медико-социального сопровождения и диспансерного наблюдения включает консультативные осмотры невролога, ортопеда, педиатра, проведение ЭНМГ-исследования каждые 3 месяца, рентгенографии ежегодно, что в совокупности определяет тактику долгосрочной перманентной курации, включая поэтапную персонализированную комбинированную терапию, проведение дополнительных методов исследования (лабораторных, инструментальных, радиологических), решение вопроса о необходимости госпитализации в стационарные педиатрические отделения для уточнения и лечения соматической патологии и нахождении в отделении нейрореабилитации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении последующих исследований, направленных на поиск маркеров, позволяющих судить о характере течения и темпах прогрессирования СМА, прогнозировать и оценивать эффективность лечения.

Учитывая негативное влияние аксональной невропатии и миогенного поражения на течение заболевания, представляет интерес изучение влияния генетических аспектов, в частности генов NAIP, SERF1A, GTF2H2, на различные уровни моторной интеграции, что позволит уточнить механизмы, модифицирующие фенотип СМА.

Представляет интерес более детальное исследование паттерна двигательных нарушений, подтвержденных оценочными шкалами, а также их взаимосвязь с тяжестью развития костно-суставных нарушений в различные периоды течения заболевания, что позволит более четко оценивать и прогнозировать характер течения заболевания.

Интересным является дальнейшее изучение стадийности патофизиологических нарушений у пациентов, принимающих таргетную терапию. В частности, необходимо уточнение роли и значения комбинаторных подходов в долговременной курации пациентов со СМА, включая применение разработанных подходов патогенетически направленной персонализированной терапии в сочетании с лечением антисмысловыми олигонуклеотидами.

Представляет научный интерес дальнейшее углубленное изучение фармакологических препаратов нейропротективной и метаболической направленности и их комбинации с таргетной терапией; с оценкой их долговременной безопасности и эффективности у больных со СМА.

С учетом полученных в ходе проведенного исследования ЭНМГ-данных о механизмах саногенеза при нейронопатии актуальна адаптация разработанных

методов диагностики и стратегии терапии СМА в реабилитационные программы пациентов с болезнями мотонейрона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян, Г. Н. Клинико-электронейромиографическое исследование эффективности ипидакрина у пациентов с мононевропатиями / Г. Н. Авакян, Г. Г. Авакян // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – № 9. – С. 17–22.
2. Амирасланова, М. К вопросу о наследственной обусловленности спинальной мышечной атрофии / М. Амирасланова // Научные исследования высшей школы: сборник статей Международной научно-практической конференции / отв. ред. Гуляев Г. Ю. – Пенза, 2019. – С. 17–19.
3. Анализ носительства делеций в гене SMN, ответственном за возникновение спинальной мышечной атрофии I–IV типа / В. В. Забненкова, Е. Л. Дадали, А. В. Поляков // Мед. генетика. – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 3–9.
4. Анализ фено-генотипической корреляции у российских больных спинальной мышечной атрофией I–IV типа / В. В. Забненкова [и др.] // Медицинская генетика. – 2012. – Т. 11, № 1 (115). – С. 15–21.
5. Артемьева, С. Б. Спинальная мышечная атрофия, профилактика и лечение осложнений, новые возможности патогенетического лечения / С. Б. Артемьева // Consilium Medicum, Педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 24–28.
6. Атлас нервно-мышечных болезней: практическое руководство / Е. Фельдман [и др.]. – М.: Практическая медицина, 2016. – 372 с.
7. Бакланов, А. Н. Хирургическое лечение тяжелых нейромышечных сколиозов у пациентов, страдающих спинальной мышечной атрофией / А. Н. Бакланов, С. В. Колесов, И. А. Шавырин // Хирургия позвоночника. – 2011. – № 3. – С. 31–37.
8. Балыкова, Л. А. Стимуляторы работоспособности в спортивной медицине: многообразие выбора и влияния на здоровье / Л. А. Балыкова, С. А. Ивянский, Е. С. Самошкина, К. Н. Чигинева, К. А. Варлашина, С. А. Плешков // Consilium Medicum, Педиатрия. – 2017. – № 4. – С. 78–83.
9. Бер, М. Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу / М. Бер, М. Фротшер. – М.: Практическая медицина, 2016. – 608 с.

10. Билиарная дисфункция у детей со спинальной мышечной атрофией / Н. В. Лебедева [и др.] // Современная педиатрия. Санкт-Петербург – белые ночи – 2018: материалы форума. – СПб, 2018. – С. 46–47.
11. Бочков, Н. П. Клиническая генетика / Н. П. Бочков. – М.: Изд-во ГЭОТАР-МЕД., 2004. – 479 с.
12. Брин, И. Л. Элькар в педиатрической практике / И. Л. Брин // Педиатрия. – 2006. – № 3. – С. 51–57.
13. Валетдинова, К. Р. Получение модельной системы спинальной мышечной атрофии на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека: автореф. дис. канд. биол. наук / К. Р. Валетдинова; Ин-т цитологии и генетики СО РАН. – Новосибирск, 2016. – 22 с.
14. Валетдинова, К. Р. Получение модельной системы спинальной мышечной атрофии на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека / К. Р. Валетдинова, Е. В. Григорьева, С. М. Закиян // Биомедицина-2016: сборник материалов форума. – Новосибирск, 2016. – С. 15.
15. Валетдинова, К. Р. Модельные системы болезней двигательных нейронов – платформа для изучения механизмов патогенеза и поиска терапевтических средств / К. Р. Валетдинова, Е. П. Медведев, С. М. Закиян // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2015. – Т. 7, № 1 (24). – С. 21–38.
16. Вахарловский, В. Г. Опыт лечения больных проксимальной спинальной мышечной атрофией препаратами вальпроевой кислоты / В. Г. Вахарловский // Медицинская генетика. – 2010. – № 1. – С. 35.
17. Вейн, А. М. Неврология для врачей общей практики / А. М. Вейн. – М.: Эйдос-Медиа, 2003. – 432 с.
18. Высокая экспрессия нейротрофинов в сыворотке крови больных СМА 2 типа – механизм пластичности ЦНС или фактор нейродегенерации / М. Г. Соколова, В. А. Пеннийнен, А. В. Кипенко, Е. В. Лопатина // Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация: Материалы 2-ой Всерос. конф. с междунар. участием. – М., 2016. – С. 873–879.
19. Гайдук, А. Я. Спинальные мышечные атрофии в Самарской области: эпидемиология, классификация, перспективы оказания медицинской помощи /

А. Я. Гайдук, Я. В. Власов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 12. – С. 88–93.

20. Глущенко, Е. В. Опыт организации диагностической и медико-социальной помощи больным с наследственной нейропатией Шарко–Мари–Тута в Красноярском крае / Е. В. Глущенко [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2012. – Т. 1. – С. 57–58.

21. Голиков, А. П. Свободно-радикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А. П. Голиков, С. А. Бойцов, В. П. Михин, В. Ю. Полумисков // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 34–47.

22. Голубев, В. Л. Неврологические синдромы. Руководство для врачей / В. Л. Голубев, А. М. Вейн. – М.: Эйдос-Медиа, 2002. – 832 с.

23. Голубев, В. Л. Неврология для врачей общей практики / В. Л. Голубев, А. М. Вейн. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 432 с.

24. Голубев, В. Л. Избранные лекции по неврологии / В. Л. Голубев. – М.: Эйдос-Медиа, 2017. – 624 с.

25. Гольдблат, Ю. В. Медико-социальная реабилитация в неврологии / Ю. В. Гольдблат. – СПб.: Политехника, 2006. – 607 с.

26. Горбунова, В. Н. Молекулярная неврология. Заболевания нервно-мышечной системы / В. Н. Горбунова, В. В. Савельева, В. В. Васильева, В. В. Красильников. – СПб: Интермедика, 2000. – 319 с.

27. Гринио, Л. П. Атлас нервно-мышечных болезней / Л. П. Гринио. – М., 2004. – 235 с.

28. Громова, О. А. О патофизиологической терапии астении у детей препаратами цитруллина малата / О. А. Громова, И. Н. Захарова, И. Ю. Торшин, Т. Р. Гришина, О. А. Лиманова // Медицинский совет. – 2017. - № 19. — С. 142–148.

29. Гусев, Е. И. Неврология и нейрохирургия. Т. 1 / Е. И. Гусев., А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 640 с.

30. Гусев, Е. И. Избранные лекции по неврологии / Е. И. Гусев. – М.: МЕДпресс-информ, 2019. – 320 с.

31. Гусев, Е. И. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии / Е. И. Гусев. – М., 2000. – 386 с.

32. Гусев, Е. И. Неврологические симптомы. Энциклопедический справочник / Е. И. Гусев., А. С. Никифоров., П. Р. Камчатнов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1040 с.

33. Гусев, Е. И. Неврология: национальное руководство / Е. И. Гусев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 936 с.

34. Детская неврология: клинические рекомендации / В. И. Гузева [и др.]. – М.: СИМК, 2015. – 332 с.

35. Дзяк, Л. А. Поражения периферической нервной системы: структурно-функциональные особенности / Л. А. Дзяк // *Нейронews*. – 2012. – С. 40–44.

36. Дифференцировка в нейральном направлении пациент-специфичных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от больных с наследственной формой спинальной мышечной атрофии / Е. В. Григорьева [и др.] // *Гены и Клетки*. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 70–81.

37. Дубницкая, Э. Б. Стимол при астенических состояниях в специализированной и общемедицинской практике (обзор литературы) / Э. Б. Дубницкая // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 12–14.

38. Дудник, В. М. Случай врожденной спинальной амиотрофии у ребенка [Текст] / В. М. Дудник, И. В. Сторожук, М. А. Шаламай // *Соврем. педиатрия*. – 2014. – № 5. – С. 153–154.

39. Евтушенко, С. К. Клинико-параклинические аспекты достоверного диагноза нейромышечных заболеваний у детей. Материалы конференции «Дифференциальный диагноз в клинике нервно-мышечных болезней» 28–29 марта 2014 г., Москва / С. К. Евтушенко, М. Р. Шаймурзин, О. С. Евтушенко. – *Нервно-мышечные болезни*. – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 69–70.

40. 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 // *Межд. невр. журн.* – 2013. – Т. 5, № 59. – С. 13–33.

41. Евтушенко, С. К. Новые современные технологии в терапии нервно-мышечных заболеваний, направленные на замедление их прогрессирования /

С. К. Евтушенко, М. Р. Шаймурзин // Український вісник психоневрології. – 2009. – Т. 17, вип. 2, № 59. – С. 125–131.

42. Евтушенко, С. К. Синдром мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста: учебное пособие / С. К. Евтушенко, Т. М. Морозова, Е. П. Шестова, О. С. Евтушенко. – Донецк, 2008. – 240 с.

43. Забненкова, В. В. Модифицирующие факторы, оказывающие влияние на тяжесть течения спинальных мышечной атрофий I–IV типов / В. В. Забненкова, Е. Л. Дадали, А. В. Поляков // Мед. генетика. – 2011. – № 5. – С. 15–21.

44. Забненкова, В. В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики / В. В. Забненкова, Е. Л. Дадали, А. В. Поляков // Нервно-мышечные болезни. – 2013. – № 3. – С. 27–31.

45. Зенков, Л. Р. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей / Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин. – Изд. 5-е. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 488 с.

46. Зыков, В. П. Диагностика и лечение болезней нервной системы у детей / В. П. Зыков. – М., 2006. – 256 с.

47. Зыков, В. П. Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей / В. П. Зыков. – М., 2008 – 212 с.

48. Зыков, В. П. Лечение заболеваний нервной системы у детей / В. П. Зыков, Д. Ч. Ширеторова, М. Ю. Чучин, В. Н. Шадрин. – М.: Триада-Х, 2003. – 288 с.

49. Изучение генетических факторов, влияющих на тяжесть течения спинальной мышечной атрофии / М. А. Маретина [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 31–33.

50. Изучение нейротрофотропного действия коеновой кислоты в органотипической культуре ткани в присутствии сыворотки крови больных спинальной мышечной атрофией 2 типа / А. В. Гавриченко [и др.] // Гены и Клетки. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 230.

51. Изучение системы NO в патогенезе спинальной мышечной атрофии 2 типа в опытах IN VITRO / М. Г. Соколова [и др.] // Давиденковские чтения:

сборник тезисов конгресса с международным участием / под редакцией С. В. Лобзина. – СПб, 2017. – С. 340–341.

52. Иллариошкин, С. Н. Нарушения клеточной энергетики при заболеваниях нервной системы / С. Н. Иллариошкин // Нервные болезни. – 2012. – № 1. – С. 34–38.

53. Исайкин, А. И. Бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди с синдромом патологической мышечной утомляемости [Текст] / А. И. Исайкин, О. А. Черненко, Н. Д. Самхаева // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 32–37.

54. Использование системы CRISPR / CAS9 для изучения клеточной модели спинальной мышечной атрофии / К. Р. Валетдинова [и др.] // Гены и Клетки. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 54–55.

55. Каленикова, Е. И. Фармакокинетика коэнзима Q10 / Е. И. Каленикова, Е. А. Городецкая, О. С. Медведев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, № 9. – С. 288–291.

56. Каленикова, Е. И. Коэнзим Q10: длительное введение и отмена / Е. И. Каленикова, Г. Г. Коновалова, О. С. Медведев, Э. К. Ругге, В. З. Ланкин // Фармация. – 2009. – № 2. – С. 38–41.

57. Камчатнов, П. Р. Применение ипидакрина у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы / П. Р. Камчатнов, Ф. К. Дзугаева, А. В. Чугунов, А. Ю. Казаков / Русский медицинский журнал. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 44–48.

58. Камчатнов, П. Р. Применение ацетилкарнитина у пациентов с диабетической полиневропатией / П. Р. Камчатнов, А. А. Кабанов, С. Б. Ханмурзаева, А. В. Чугунов // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т. 21. – С. 1591–1594.

59. Касаткина, Л. Ф. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография / Л. Ф. Касаткина, О. В. Гильванова. – М.: Медика, 2010. – 416 с.

60. Киселева, А. Л. Сtimол при астенических состояниях у детей / А. Л. Киселева // Практика педиатра. – 2012. – Т. 4. – С. 63–67.

61. Клинико-генетические характеристики спинальной мышечной атрофии с преимущественным поражением ног, обусловленной мутациями в гене DYNC1H1 / Е. Л. Дадали [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 59–67.
62. Клинический и биохимический полиморфизм спинальной мышечной атрофии / М. Г. Соколова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 50–54.
63. Клинический случай спинальной мышечной атрофии в практике врача-педиатра / Н. М. Лаптева [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – Т. IV, № 1 (13). – С. 44–47.
64. Ключников, С. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q10 у подростков / С. Ключников, Д. Ильяшенко, М. Ключников // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 102–104.
65. Ключников, С. О. Убихинон (Коэнзим Q10): теория и клиническая практика / С. О. Ключников, Е. С. Гнетнева // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 103–110.
66. Ключников, С. А. Нейропротективные и нейрорепаративные эффекты Цераксона (цитиколина): обзор экспериментальных и клинических исследований / С. А. Ключников // Нервные болезни. – 2012. – № 3. – С. 14–18.
67. Ковальчук, М. О. Изучение нервно-мышечной патологии в России. История и перспективы / М. О. Ковальчук, С. С. Никитин // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 55–58.
68. Кольцова, Е. А. Эффективность препаратов альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии / Е. А. Кольцова, Е. А. Ковражкина, Л. В. Стаховская // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, № 10–11. – С. 25–29.
69. Копелевич, В. М. Витаминоподобные соединения L-карнитин и ацетил-L-карнитин: от биохимических исследований к медицинскому применению / В. М. Копелевич // Укр. биохим. журн. – 2005. – Т. 77, № 4. – С. 30–50.
70. Коршак, Т. А. Креатин и его терапевтическое значение / Т. А. Коршак, А. С. Змитрукевич, О. М. Хребтова, О. А. Борисенок // Медицинские новости. – № 1. – 2016. – С. 23–26.

71. Кузин, В. М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) / В. М. Кузин // Русский медицинский журнал. Неврология, Психиатрия. – 2003. – № 10. – С. 609–611.

72. Курбанмагомедов, М. К. Клинический случай спинальной мышечной атрофии Верднига-Гоффмана / М. К. Курбанмагомедов, А. Э. Расчесова // Современные научные исследования и разработки. – 2018. – Т. 2, № 5 (22). – С. 671–672.

73. Клинический случай позднего дебюта недифференцированной спинальной амиотрофии / Я. А. Гончарова [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 5 (51). – С. 131–133.

74. Корсакова, Е. А. Гидрокинезотерапия в структуре реабилитации пациентов со спинальными мышечными атрофиями / Е. А. Корсакова, Л. К. Неустроев, А. В. Соколова // XXI Давиденковские чтения: сборник тезисов. – СПб, 2019. – С. 137–138.

75. Лепесова, М. М. Дифференциальная диагностика спинальной мышечной атрофии первого типа / М. М. Лепесова, Т. С. Ушаков, Б. Д. Мырзалиева // Вестник АГИУВ. – 2016. – Т. 1. – С. 38–46.

76. Лильин, Е. Т. Детская реабилитология: учебное пособие / Е. Т. Лильин. – М.: Медкнига, 2008. – 291 с.

77. Макарова, Т. П. Коэнзим Q10: перспективы применения в клинической практике / Т. П. Макарова, С. В. Батыршина, Н. И. Данилова, А. Н. Акулов, Л. А. Хаертдинова, С. Н. Серов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им Н. Э. Баумана. – 2011. – № 206. – С. 138–147.

78. Марков, Н. В. Роль диагностических шкал в оценке функциональных возможностей у пациентов со спинальной мышечной атрофией / Н. В. Марков // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации: материалы 52-й ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Павла Васильевича Дунаева. – Тюмень, 2018. – С. 248–249.

79. Младенческая и детская форма митохондриальной миопатии с мутациями в гене ТК2 с фенотипом спинальной мышечной атрофии 5Q: первые случаи в России / С. А. Курбатов [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 67–76.

80. Моделирование биохимических условий внутриорганной среды при спинальной мышечной атрофии 2 типа в органотипической культуре ткани / М. Г. Соколова [и др.] // Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки. – 2016. – № 4. – С. 47–56.

81. Нейромышечные заболевания у детей / С. К. Евтушенко [и др.]. – Донецк: Ноулидж, 2014. – 218 с.

82. Николаев, С. Г. Атлас по электромиографии / С. Г. Николаев. – Иваново: ИПК «ПресСто», 2010. – 468 с.

83. Николаев, С. Г. Практикум по клинической электромиографии / С. Г. Николаев. – Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2003. – 264 с.

84. Николаева, Е. А. Общие принципы коррекции энергетической недостаточности и дефицита карнитина у детей / Е. А. Николаева // «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»: Тез. докл. I Всероссийск. конгр. – М.; 2002. – С. 129.

85. Никитин, С. С. Электромиографические стадии денервационно-реиннервационного процесса при нервно-мышечных болезнях: необходимость ревизии / С. С. Никитин // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – № 2. – С. 16–24.

86. Никифоров, А. С. Нервные болезни / А. С. Никифоров. – М.: МИА, 2010. – 832 с.

87. Никифоров, А. С. Семиотика нервных болезней / А. С. Никифоров. – М.: МИА, 2013. – 336 с.

88. Новиков, П. В. Врожденные и наследственные заболевания / П. В. Новиков. – М.: Династия, 2007. – 544 с.

89. Носко, А. С. Адекватный менеджмент пациентов с дистрофинопатиями (мышечная дистрофия Дюшенна / Беккера): применение объективизирующих шкал и дополнительных методов исследования / А. С. Носко, А. Л. Куренков, С. С. Никитин, В. П. Зыков // Нервно-мышечные болезни. – 2014. – Т. 3. – С. 13–19.

90. Нурбекова, У. А. Два случая спинальной амиотрофии Верднига-Гоффмана в одной семье / У. А. Нурбекова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 10. – С. 106–107.

91. О случаях спинальной мышечной атрофии у детей раннего возраста / Н. М. Лаптева [и др.] // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2012. – № 24. – С. 90–91.

92. Овечкина, В. С. Характеристика клеточной модели спинальной мышечной атрофии / В. С. Овечкина // МНСК-2019: Биология: материалы 57-й Международной научной студенческой конференции. – М., 2019. – С. 154.

93. Одинак, М. М. Нервные болезни / М. М. Одинак. – СПб: СпецЛит, 2014. – 526 с.

94. Описание клинического случая анестезии у пациентки со спинальной амиотрофией Верднига-Гоффмана / А. В. Пырегов [и др.] // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 52–56.

95. Определение уровня каспазы 8 у больных спинальной мышечной атрофией 2 типа / М. Г. Соколова [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 637–638.

96. Оптимизация преаналитического этапа обработки материала для проведения гистохимического исследования биоптатов скелетной мышцы в диагностике нервно-мышечных заболеваний / А. М. Сычева [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 21–29.

97. Опыт применения конвулекса у детей с проксимальной спинальной мышечной атрофией / Т. А. Лазебник [и др.] // Мечниковские чтения-2018: материалы Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием. – СПб, 2018. – С. 196–197.

98. Опыт хирургического лечения тяжелой сколиотической деформации позвоночника у больного со спинальной мышечной атрофией III типа / С. В. Колесов [и др.] // Детская больница. – 2014. – № 1 (55). – С. 37–40.

99. Орешков, А. Б. Ортотерапия и клиническое ортезирование пациентов со спинальными мышечными атрофиями / А. Б. Орешков, М. Абдулрахим // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 223–224.

100. Особенности анестезии при нервно-мышечных заболеваниях у детей / Г. Г. Прокопьев [и др.] // Quantum Satis. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 54–59.

101. Особенности МРТ скелетных мышц у детей со спинальной мышечной атрофией / А. А. Кокорина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 256–257.

102. Оценка медицинской технологии применения лекарственных препаратов с ноотропным и психостимулирующим действием: кортексин, пирацетам, цитиколин, церебролизин / П. А. Воробьев, Л. Ю. Безмельницкая, Л. С. Краснова // Клиническая геронтология. – 2013. – Т. 19, № 11/12. – С. 14–25.

103. Оценка реиннервационного процесса у больных спинальной мышечной атрофией 2 типа: комплексное клинко-экспериментальное исследование / М. Г. Соколова [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 45–51.

104. Парфенов, В. А. Нервные болезни. Общая и частная неврология и нейрохирургия: Клинические задачи и тесты / В. А. Парфенов. – М.: МИА, 2014. – 368 с.

105. Петрухин, А. С. Детская неврология. Том 2 / А. С. Петрухин, М. Ю. Бобылова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 555 с.

106. Петрухин, А. С. Неврология детского возраста / А. С. Петрухин. – М.: Медицина, 2004. – 783 с.

107. Поиск новых подходов лечения больных спинальной мышечной атрофией 2 типа в клинко-экспериментальном исследовании / М. Г. Соколова, С. В. Лобзин, В. А. Пеннийнен, М. В. Резванцев // Неврология (Неврология Сибири). – Новосибирск: Новосиб. гос. мед. ун-т, 2016. – № 1. – С. 30–37.

108. Понятова, О. А. Семейный случай спинальной мышечной атрофии / О. А. Понятова, М. С. Баженов, Ж. Н. Карнеева // The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal. – 2016. – № 4. – С. 125–128.

109. Применение количественной ПЦР в реальном времени для молекулярно-генетической диагностики спинальной мышечной атрофии / А. А. Соловьев [и др.] // Biopolymers and Cell. – 2010. – Т. 26, № 1. – С. 51–55.

110. Пушкарева, Ю. Э. Случай спинальной мышечной атрофии I типа в сочетании с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией / Ю. Э. Пушкарева, И. А. Федоров // Доктор.Ру. – 2018. – № 11 (155). – С. 35–37.

111. Роль протеинкиназы в нейритингибирующем эффекте плазмы крови больных спинальной мышечной атрофии 2 типа / М. Г. Соколова [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 634–636.

112. Роль ростовых полипептидных соединений в механизме пластичности ЦНС у больных наследственной патологией периферического двигательного нейрона / М. Г. Соколова, С. В. Лобзин, Е. В. Лопатина и др. // Биомед. химия. – 2017. – Т. 63, № 5. – С. 453–456.

113. Селиверстов, Ю. А. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения / Ю. А. Селиверстов, С. А. Ключников, С. Н. Иллариошкин // Нервные болезни. – 2015. – № 3. – С. 9–17.

114. Скоромец, А. А. Атлас по клинической неврологии / А. А. Скоромец. – М.: МИА, 2014. – 400 с.

115. Скоромец, А. А. Неврологический статус и его интерпретация / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 256 с.

116. Скоромец, А. А. Неврология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. А. А. Скоромца, А. В. Амелина. – М.: Е-нот, 2019. – 608 с.

117. Скоромец, А. А. Нервные болезни / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 554 с.

118. Скоромец, А. А. Справочник врача-невролога / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – М.: МЕДпресс-информ, 2019. – 736 с.

119. Случай диагностики проксимальной спинальной амиотрофии с врожденными переломами / Е. Л. Дадали [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2012. – № 3. – С. 67–70.

120. Смирнов, А. В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть I. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека /

А. В. Смирнов, О. Б. Нестерова, Р. В. Голубев // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 33–41.

121. Соколик, В. В. Влияние вальпроевой кислоты на уровень SMN белка в мононуклеарах периферической крови больных со спинальной мышечной атрофией и различным числом копий гена SMN2 / В. В. Соколик, А. К. Коляда, А. В. Шатилло // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 6. – С. 53–56.

122. Соколова, М. Г. Активность антиапоптотического БЕЖА-BC12 у больных спинальной мышечной атрофией 2 типа / М. Г. Соколова // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 510–511.

123. Соколова, М. Г. Изучение спинальной мышечной атрофии 2 типа с позиции особенности онтогенеза / М. Г. Соколова // Universum: медицина и фармакология. – 2015. – № 10 (21). – С. 3.

124. Соколова, М. Г. Исследование нейротрофинов у больных спинальной мышечной атрофией 2 типа / М. Г. Соколова // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 512–514.

125. Соколова, М. Г. Изучение влияния РГПУ 260 на рост нейритов в органотипической культуре нервной ткани в присутствии сыворотки крови больных спинальной мышечной атрофией 2 типа / М. Г. Соколова, Е. В. Лопатина // Гены и Клетки. – 2019. – Т. 14, № 5. – С. 217–218.

126. Соколова, М. Г. Исследование сыворотки крови больных спинальной мышечной атрофией 2 типа в органотипической культуре / М. Г. Соколова, В. А. Пеннийнен // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 542–543.

127. Соколова, М. Г. Нейрит-ингибирующий эффект плазмы крови больных спинальной мышечной атрофией / М. Г. Соколова, В. А. Пеннийнен // Биотехнология: состояние и перспективы развития: материалы VIII Московского Международного Конгресса. ЗАО «Экспо-биохим-технологии», РХТУ им. Д. И. Менделеева. – М., 2015. – С. 89–91.

128. Соколова, М. Г. Обоснование лечения спинальной мышечной атрофии 2-го типа с позиции изучения патогенетических молекулярно-клеточных

механизмов в органотипической культуре ткани (клинико-экспериментальное исследование) / М. Г. Соколова, В. А. Пеннийнен // Нервно-мышечные болезни. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 59–60.

129. Соколова, М. Г. Оказание паллиативной помощи детям с орфанными наследственными нервно-мышечными болезнями в рамках работы детского хосписа Санкт-Петербурга / М. Г. Соколова, протоиерей А. Ткаченко, И. В. Кушнарева, С. И. Минченко, С. В. Лобзин, О. А. Никишина // Давиденковские чтения: Материалы XVIII-ой Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием: Сб. тез. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2016. – С. 235–237.

130. Соколова, М. Г. Определение уровня каспазы 8 у больных спинальной мышечной атрофией 2 типа / М. Г. Соколова, С. В. Лобзин, Л. А. Полякова, М. В. Резванцев // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: Сб. науч. тр. XI-ой Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2016. – Т. 11, Ч. 2. – С. 637–638.

131. Соколова, М. Г. Особенности нейротрофической регуляции у больных спинальной мышечной атрофией 2-го типа / М. Г. Соколова, С. В. Лобзин, М. В. Резванцев // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2015. – № 3 (45). – С. 12–18.

132. Соколова, М. Г. Спинальная мышечная атрофия у детей: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения / М. Г. Соколова, Н. Ю. Александров, С. В. Лобзин // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 108–113.

133. Сокольник, В. П. Мутационный анализ NAIP-ГЕНА в семьях со спинальной мышечной атрофией / В. П. Сокольник, Р. Д. Хмель // Медицинский журнал. – 2011. – № 4 (38). – С. 110–111.

134. Сокольник, В. П. От молекулярных основ СМА к разработке терапевтической стратегии / В. П. Сокольник // Медицинский журнал. – 2012. – № 3 (41). – С. 115–118.

135. Соловьев, А. А. Частота гетерозиготного носительства спинальной мышечной атрофии в Украине / А. А. Соловьев, Н. В. Грищенко, Л. А. Лившиц // Генетика. – 2013. – Т. 49, № 9. – С. 1126.

136. Солуянова, Т. Н. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии с позиций доказательной медицины / Т. Н. Солуянова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 48–53.

137. Сорокина, И. Б. Возможности применения цитиколина при заболеваниях нервной системы / И. Б. Сорокина. – Медицинский совет. – 2011. – № 9–10. – С. 94–98.

138. Спинальная мышечная атрофия: клиничко-генетическое обследование и прогноз у больной, планирующей беременность / В. Г. Митьковский [и др.] // Клиническая практика. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 94–100.

139. Спинальная мышечная атрофия у ребенка с проявлениями острого вялого паралича / Н. В. Скрипченко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 94–97.

140. Спинальные мышечные атрофии детского возраста / А. И. Побединская [и др.] // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2015. – № 2. – С. 78–82.

141. Спинальные мышечные атрофии и боковой амиотрофический склероз как проявление болезни двигательного нейрона у детей / С. К. Евтушенко [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 6 (60). – С. 170–179.

142. Спинальные мышечные атрофии с поздним дебютом: обзор литературы и описание клинического случая [и др.] // Г. М. Кушнир [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3-1. – С. 110–115.

143. Спинабульбарная мышечная атрофия с псевдомиотоническим феноменом: описание клинического случая / С. С. Никитин [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 51–56.

144. Строков, И. А. Активация холинэргической иннервации заболеваний периферической и центральной нервной системы / И. А. Строков, В. В. Захарова, В. А. Головачева, Т. Я. Брод // Неврологический журн. – 2013. – № 6. – С. 91–100.

145. Татаренко, О. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II / О. Татаренко // Здоровье Украины: газ. – 2010. – № 7 (236). – С. 24–25.

146. Тодоров, С. С. Клинико-морфологическая характеристика спинальной мышечной атрофии у ребенка первого года жизни / С. С. Тодоров // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89, № 3. – С. 144–146.

147. Трошин, В. Д. Нервные болезни детей и подростков. Т. 1: Общая неврология / В. Д. Трошин, О. В. Трошин, Е. М. Бурцев. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. – 525 с.

148. Трошин, В. Д. Теоретико-методологические основы профилактики нервных и психических болезней / В. Д. Трошин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – №2. – С.46-47.

149. Фармакотерапия миодистрофии дюшенна и спинальной мышечной атрофии / М. Г. Соколова [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 24–33.

150. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей (Утверждены на заседании профильной комиссии в рамках XII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии») / под ред. Влодавца Д. В., Харламова Д. А., Артемьевой С. Б., Белоусовой Е. Д. – М., 2013. – 32 с.

151. Феничел, Д. М. Педиатрическая неврология. Основы клинической диагностики / Д. М. Феничел. – М.: Медицина, 2004. – 534 с.

152. Харитонов, Е. В. Фармакокинетика солюбилизированного CoQ10 в составе препарата Кудесан при парентеральных путях введения / Е. В. Харитонов, Е. А. Городецкая, Е. И. Каленикова, О. С. Медведев // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 6 (84). – С. 26–29.

153. X-сцепленная спинально-бульбарная мышечная атрофия: описание клинического случая / А. Г. Смочилин [и др.] // Давиденковские чтения: сборник тезисов конгресса с международным участием / под ред. С. В. Лобзина. – СПб, 2017. – С. 339–340.

154. Ходос, Х.-Б. Г. Нервные болезни: руководство для врачей / Х.-Б. Г. Ходос. – М.: МИА, 2013. – 615 с.

155. Хуторская, И. А. Musculus soleus крыс при физической нагрузке и действии L-карнитина и креатинфосфата / И. А. Хуторская [и др.] // Вестник Мордовского университета. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 440–451.

156. Щагина, О. А. Экспансия GAG-повторов в экзоне 1 гена AR у больных спинальной амиотрофией / О. А. Щагина, О. Л. Миронович, В. В. Забненкова [и др.]. – Медицинская генетика. – 2017. – Т. 16, № 9. – С. 31–36.
157. Чернышева, И. Н. Особенности нарушения двигательной активности детей при прогрессирующих нейромышечных заболеваниях (обзор литературы) / И. Н. Чернышева, С. Д. Шевченко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – Т. 1. – С. 122–125.
158. Шамансуров, Ш. Ш. Неврология раннего детства / Ш. Ш. Шамансуров, В. М. Студеникин. – Ташкент: O'QITUVCHI, 2010. – 614 с.
159. Шатилло, А. В. Гистохимическая диагностика в клинике редких нервно-мышечных заболеваний: краткая информация и клинические примеры / А. В. Шатилло // Международный неврологический журнал. – 2013. – Т. 1, № 55. – С. 21–24.
160. Яргин, С. В. Милдронат (Мельдоний): актуальная тема / С. В. Яргин // ГлавВрач. – 2016. – № 9. – С. 61–63.
161. Яхно, Н. Н. Болезни нервной системы: Руководство для врачей / Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман. – М.: Медицина, 2001. – 744 с.
162. Яхно, Н. Н. Нервные болезни. Общая неврология / Н. Н. Яхно, В. А. Парфенов, И. В. Дамулин. – М.: МИА, 2014. – 256 с.
163. Яхно, Н. Н. Нервные болезни. Учебник / Н. Н. Яхно, В. А. Парфенов, Г. Ю. Евзиков. – М.: МИА, 2010. – 496 с.
164. Яхно, Н. Н. Нервные болезни. Частная неврология и нейрохирургия / Н. Н. Яхно, В. А. Парфенов, И. В. Дамулин. – М.: МИА, 2014. – 280 с.
165. Яхно, Н. Н. Общая неврология / Н. Н. Яхно. – М.: МИА, 2009. – 280 с.
166. Яхно, Н. Н. Частная неврология / Н. Н. Яхно, В. А. Парфенов. – М.: МИА, 2009. – 192 с.
167. A clinical and genetic study of spinal muscular atrophy / V. N. Mishra [et al.] // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. – 2004. – Vol. 44, № 5. – P. 307–312.
168. A common spinal muscular atrophy deletion mutation is present on a single founder haplotype in the US Hutterites / J. X. Chong [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2011. – Vol. 19, № 10. – P. 1045–1051.

169. A multidisciplinary approach to dosing nusinersen for spinal muscular atrophy / C. D. Zingariello, J. Brandsema, E. Drum, A. A. Henderson [et al.] // *Neurol. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 9, № 5. – P. 424–432.

170. A newborn infant with hypotonia and tongue fasciculations: it is not always spinal muscular atrophy / P. Sanchez-Ruiz [et al.] // *Rev. Neurol.* – 2018. – Vol. 67, № 12. – P. 513–514.

171. A SMN2 Splicing Modifier Rescues the Disease Phenotypes in an In Vitro Human Spinal Muscular Atrophy Model / Y. S. Son [et al.] // *Stem Cells Dev.* – 2019. – Vol. 28, № 7. – P. 438–453.

172. Aartsma-Rus, A. Genetic therapies for spinal muscular atrophy type 1 / A. Aartsma-Rus // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 111–112.

173. Abbara, C. Riluzole pharmacokinetics in young patients with spinal muscular atrophy / C. Abbara, B. Estournet, L. Lacomblez [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 71, № 3. – P. 403–410.

174. Abnormal mitochondrial transport and morphology as early pathological changes in human models of spinal muscular atrophy / C. C. Xu [et al.] // *Dis. Model. Mech.* – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 39–49.

175. Accuracy of marker analysis, quantitative real-time polymerase chain reaction, and multiple ligation-dependent probe amplification to determine SMN2 copy number in patients with spinal muscular atrophy / L. Alías [et al.] // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* – 2011. – Vol. 15, № 9. – P. 587–594.

176. Aleksiev, A. R. A novel physical therapy method of treating myofascial pain due to muscle spasm and shortening / A. R. Aleksiev // *Folia Med (Plovdiv).* – 2013. – Vol. 55, № 2. – P. 43–50.

177. Allam, A. M. Neuromuscular scoliosis / A. M. Allam, A. L. Schwabe // *PM R.* – 2013. – Vol. 5, № 11. – P. 957–963.

178. Al-Saman, A. Infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1: a case report / A. Al-Saman, H. Tomoum // *J. Child. Neurol.* – 2010. – Vol. 25, № 6. – P. 764–769.

179. Al-Saman, A. Spinal muscular atrophy (SMA) / A. Al-Saman, O. Mudhafar // *Neurosciences (Riyadh).* – 2011. – Vol. 16, № 3. – P. 298–299.

180. Also-Rallo, E. Treatment of spinal muscular atrophy cells with drugs that upregulate SMN expression reveals inter- and intra-patient variability / E. Also-Rallo, L. Alias, R. Martinez-Hernandez [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2011. – Vol. 19, № 10. – P. 1059–1065.

181. Alves, C. R. R. Exercise training: thinking ahead to counteract systemic manifestations of spinal muscular atrophy / C. R. R. Alves // *J Physiol.* – 2019. – Vol. 597, № 24. – P. 5757–5758.

182. Analysis of SMN1 gene mutations in 78 patients with spinal muscular atrophy / J. Li [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2017. – Vol. 34, № 5. – P. 658–661.

183. Analysis of survival motor neuron gene conversion in patients with spinal muscular atrophy / S. X. He [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2011. – Vol. 28, № 6. – P. 606–611.

184. Analysis of the C9orf72 gene in spinal muscular atrophy patients. / L. Alias [et al.] // *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal. Degener.* – 2014. – Vol. 15, № 7–8. – P. 563–568.

185. Andreassi, C. Phenylbutyrate increases SMN expression in vitro: relevance for treatment of spinal muscular atrophy / C. Andreassi, C. Angelozzi, F. D. Tiziano [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2004. – Vol. 12, № 1. – P. 59–65.

186. Ar Rochmah, M. Genetic screening of spinal muscular atrophy using a real-time modified COPPCR technique with dried blood-spot DNA / M. Ar Rochmah, N. I. F. Harahap, E. T. E. Niba [et al.] // *Brain Dev.* – 2017. – Vol. 39, № 9. – P. 774–782.

187. Araújo, A. P. Diagnostic difficulties in spinal muscular atrophy / A. P. Araújo, V. G. Ramos, P. H. Cabello // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2005. – Vol. 63, № 1. – P. 145–149.

188. Ariza, A. C. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stressrelated conditions / A. C. Ariza, P. M. T. Deen, J. H. Robben // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2012. – Vol. 3, № 22. – P. 1–8.

189. Arnold, E. S. Spinal muscular atrophy / E. S. Arnold, K. H. Fischbeck // *Handb. Clin. Neurol.* – 2018. – Vol. 148. – P. 591–601.

190. Arnold, W. D. Spinal muscular atrophy: development and implementation of potential treatments / W. D. Arnold, A. H. Burghes // *Ann. Neurol.* – 2013. – Vol. 74, № 3. – P. 348–362.

191. Arnold, W. D. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era / W. D. Arnold, D. Kassar, J. T. Kissel // *Muscle Nerve.* – 2015. – Vol. 51, № 2. – P. 157–167.

192. Assessing neuromuscular disease with multifrequency electrical impedance myography / G. J. Esper [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2006. – Vol. 34, № 5. – P. 595–602.

193. Association of copy number of SMN1 and SMN2 with clinical phenotypes in children with spinal muscular atrophy / Y. H. Zhang [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2019. – Vol. 21, № 3. – P. 239–243.

194. Bach, J. R. Noninvasive Respiratory Management of Patients With Neuromuscular Disease / J. R. Bach // *Ann. Rehabil. Med.* – 2017. – Vol. 41, № 4. – P. 519–538.

195. Baioni, M. T. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects / M. T. Baioni, C. R. Ambiel // *J. Pediatr. (Rio J).* – 2010. – Vol. 86, № 4. – P. 261–270.

196. Barsdorf, A. I. Scoliosis surgery in children with neuromuscular disease: findings from the US National Inpatient Sample, 1997 to 2003 / A. I. Barsdorf, D. M. Sproule, P. Kaufmann // *Arch. Neurol.* – 2010. – Vol. 67, № 2. – P. 231–235.

197. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study / S. J. Kolb [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2016. – Vol. 3, № 2. – P. 132–145.

198. Benkhelifa-Ziyyat, S. Intramuscular scAAV9-SMN injection mediates widespread gene delivery to the spinal cord and decreases disease severity in SMA mice / S. Benkhelifa-Ziyyat, A. Besse, M. Roda [et al.] // *Mol Ther.* – 2013. – Vol. 21, № 2. – P. 282–290.

199. Bertini, E. Safety and efficacy of olesoxime in patients with type 2 or non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial / E. Bertini, E. Dessaud, E. Mercuri [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 16, № 7. – P. 513–522.

200. Bettendorff, L. Discovery of a natural thiamine adenine nucleotide / L. Bettendorff [et al.] // *Nature Chem. Biol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 211–212.
201. Bettendorff, L. Thiamin diphosphate in biological chemistry: new aspects of thiamin metabolism, especially triphosphate derivatives acting other than as cofactors / L. Bettendorff, P. Wins // *FEBS J.* – 2009. – Vol. 276. – P. 2917–2925.
202. Bharucha-Goebel, D. Treatment Advances in Spinal Muscular Atrophy / D. Bharucha-Goebel, P. Kaufmann // *Curr. Neurol. Neur. Rep.* – 2017. – Vol. 17, № 11. – P. 91.
203. Bioelectrical impedance analysis can be a useful screen for excess adiposity in spinal muscular atrophy / D. M. Sproule [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 2010. – Vol. 25, № 11. – P. 1348–1354.
204. Bladen, C. L. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe / C. L. Bladen, R. Thompson, J. M. Jackson [et al.] // *J Neurol.* – 2014. – Vol. 261, № 1. – P. 152–163.
205. Boardman, F. K. Newborn screening for spinal muscular atrophy: The views of affected families and adults / F. K. Boardman, P. J. Young, F. E. Griffiths // *Am J Med Genet A.* – 2017. – Vol. 173, № 6. – P. 1546–1561.
206. Borg, R. GEMINs: potential therapeutic targets for spinal muscular atrophy? / R. Borg, R. J. Cauchi // *Front Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 325.
207. Botkin, J. R. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents / J. R. Botkin, J. W. Belmont, J. S. Berg [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2015. – Vol. 97, № 1. – P. 6–21.
208. Bottai, D. Spinal muscular atrophy: new findings for an old pathology / D. Bottai, R. Adami // *Brain. Pathol.* – 2013. – Vol. 23, № 6. – P. 613–622.
209. Boyer, J. G. Myogenic program dysregulation is contributory to disease pathogenesis in spinal muscular atrophy / J. G. Boyer, M. O. Deguise, L. M. Murray [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2014. – Vol. 23, № 16. – P. 4249–4259.
210. Brahe, C. Phenylbutyrate increases SMN gene expression in spinal muscular atrophy patients / C. Brahe, T. Vitali, F. D. Tiziano [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2005. – Vol. 13, № 2. – P. 256–259.

211. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness / J. Hull [et al.] // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67, № 1. – P. 1–40.
212. Bucelli, R. Neuromuscular Emergencies / R. Bucelli, M. Harms // *Semin. Neurol.* – 2015. – № 35, № 6. – P. 683–689.
213. Buehner, A. N. Spinal Muscular Atrophy Diagnosed by Newborn Screening / A. N. Buehner, V. K. Rao, M. Lopez-Chacon // *Pediatr Neurol Briefs*. – 2019. – Vol. 33. – P. 5.
214. Butchbach, M. E. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases / M. E. Butchbach // *Front Mol Biosci*. – 2016. – Vol. 3. – P. 7.
215. Butchbach, M. E. Protective effects of butyrate-based compounds on a mouse model for spinal muscular atrophy / M. E. Butchbach, C. J. Lumpkin, A. W. Harris [et al.] // *Exp Neurol*. – 2016. – Vol. 279. – P. 13–26.
216. Calder, A. N. Small Molecules in Development for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy / A. N. Calder, E. J. Androphy, K. J. Hodgetts // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59, № 22. – P. 1067–1083.
217. Canavese, F. Strategies of hip management in neuromuscular disorders: Duchenne Muscular Dystrophy, Spinal Muscular Atrophy, Charcot-Marie-Tooth Disease and Arthrogryposis Multiplex Congenita / F. Canavese, M. D. Sussman // *Hip. Int.* – 2009. – Vol. 19, № Suppl. 6. – P. s46–s52.
218. Cano, S. J. Rasch analysis of clinical outcome measures in spinal muscular atrophy / S. J. Cano, A. Mayhew, A. M. Glanzman [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2014. – Vol. 49, № 3. – P. 422–430.
219. Carré, A. Review of Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Prenatal and Pediatric Genetic Counselors / A. Carré, C. Empey // *J. Genet. Couns.* – 2016. – Vol. 25, № 1. – P. 32–43.
220. Carrier screening for spinal muscular atrophy with a simple test based on melting analysis / Z. Xia [et al.] // *J. Hum. Genet.* – 2019. – Vol. 64, № 5. – P. 387–396.
221. Casillas, J. M. Walking tests during the exercise training: specific use for the cardiac rehabilitation / J. M. Casillas, A. Hannequin, D. Besson [et al.] // *Ann Phys Rehabil Med.* – 2013. – Vol. 56, № 7–8. – P. 561–575.

222. Castro, D. Spinal muscular atrophy: therapeutic strategies / D. Castro, S. T. Iannaccone // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2014. – Vol. 16, № 11. – P. 316.
223. Cech, D. Commentary on «Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)» / D. Cech, N. L. Biedry // *Pediatr. Phys. Ther.* – 2011. – Vol. 23, № 4. – P. 327.
224. Chang, T. Spinal muscular atrophy: an update / T. Chang, M. Gieron-Korthals // *Fetal Pediatr. Pathol.* – 2011. – Vol. 30, № 2. – P. 130–136.
225. Characteristics and advantages of adeno-associated virus vector-mediated gene therapy for neurodegenerative diseases / Y. Qu [et al.] // *Neural. Regen. Res.* – 2019. – Vol. 14, № 6. – P. 931–938.
226. Characterizing spinal muscular atrophy with electrical impedance myography / S. B. Rutkove [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2010. – Vol. 42, № 6. – P. 915–921.
227. Chen, T. H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of hydroxyurea in spinal muscular atrophy / T. H. Chen, J. G. Chang, Y. H. Yang [et al.] // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75, № 24. – P. 2190–2197.
228. Cherry, J. J. Therapeutic strategies for the treatment of spinal muscular atrophy / J. J. Cherry, E. J. Androphy // *Future Med. Chem.* – 2012. – Vol. 4, № 13. – P. 1733–1750.
229. CHERISH, NCT02292537. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy. Date first received: November 12, 2014.
230. Chien, Y. H. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening / Y. H. Chien, S. C. Chiang, W. C. Weng [et al.] // *J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 190. – P. 124–129.
231. Chiriboga, C. A. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy / C. A. Chiriboga, K. J. Swoboda, B. T. Darras [et al.] // *Neurology.* – 2016. – Vol. 86, № 10. – P. 890–897.
232. Chung, B. H. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status / B. H. Chung, V. C. Wong, P. Ip // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 114, № 5. – P. 548–553.

233. Cichocki, P. Strategy of physiotherapy in dysphagia associated with spinal muscular atrophy type Ib: Case study / P. Cichocki, E. Zyzniewska-Banaszak, H. Mosiejczuk // *Ann. Acad. Med. Stetin.* – 2011. – Vol. 57, № 1. – P. 26–30.

234. Clinical and molecular characterization of patients with gross hypotonia and impaired lower motor neuron function / J. Sheth [et al.] // *Indian Pediatr.* – 2013. – Vol. 50, № 6. – P. 591–593.

235. Clinical Characteristics of Spinal Muscular Atrophy in Korea Confirmed by Genetic Analysis / H. Hwang [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2017. – Vol. 58, № 5. – P. 1051–1054.

236. Clinical, electrophysiological and molecular study of 26 chilean patients with spinal muscular atrophy / C. Castiglioni [et al.] // *Rev. Med. Chil.* – 2011. – Vol. 139, № 2. – P. 197–204.

237. Clinical outcome measures in spinal muscular atrophy / J. Montes [et al.] // *J. Child Neurol.* – 2009. – Vol. 24, № 8. – P. 968–978.

238. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy / R. De Sanctis [et al.] // *Neuromuscular Disorders.* – 2018. – Vol. 28. – P. 24–28.

239. Coady, T. H. SMN in spinal muscular atrophy and snRNP biogenesis / T. H. Coady, C. L. Lorson // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* – 2011. – Vol. 2, № 4. – P. 546–564.

240. Combination of SMN2 copy number and NAIP deletion predicts disease severity in spinal muscular atrophy / M. S Watihayati [et al.] // *Brain Dev.* – 2009. – Vol. 31, № 1. – P. 42–45.

241. Communication skills among children with spinal muscular atrophy type 1: A parent survey / L. J. Ball [et al.] // *Assist. Technol.* – 2019. – Vol. 4. – P. 1–11.

242. Complete sequencing of the SMN2 gene in SMA patients detects SMN gene deletion junctions and variants in SMN2 that modify the SMA phenotype / C. Ruhno [et al.] // *Hum. Genet.* – 2019. – Vol. 138, № 3. – P. 241–256.

243. Compound muscle action potential and motor function in children with spinal muscular atrophy / A. Lewelt [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2010. – Vol. 42, № 5. – P. 703–708.

244. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy / C. H. Wang [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 2007. – Vol. 22, № 8. – P. 1027–1049.

245. Contractures of the lower extremities in spinal muscular atrophy type II. Descriptive clinical study with retrospective data collection / A. Fujak [et al.] // *J. Ortop. Traumatol. Rehabil.* – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 27–36.

246. Correlation between deletion patterns of SMN and NAIP genes and the clinical features of spinal muscular atrophy in Indian patients / R. S. Dastur [et al.] // *Neurol. India.* – 2006. – Vol. 54, № 3. – P. 255–259.

247. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity / Y. Harada [et al.] // *J. Neurol.* – 2002. – Vol. 249, № 9. – P. 1211–1219.

248. Corcia, P. Homozygous SMN2 deletion is a protective factor in the Swedish ALS population / P. Corcia, C. Ingre, H. Blasco [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2012. – Vol. 20, № 5. – P. 588–591.

249. Cuisset, J. M. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy / J. M. Cuisset, B. Estournet; French Ministry of Health / *Rev. Neurol (Paris).* – 2012. – Vol. 168, № 12. – P. 902–909.

250. Dangouloff, T. Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives / T. Dangouloff, L. Servais // *Ther Clin Risk Manag.* – 2019. – Vol. 15. – P. 1153–1161.

251. Darbà, J. Management and current status of spinal muscular atrophy: a retrospective multicentre claims database analysis / J. Darbà // *Orphanet J Rare Dis.* – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 8.

252. Darras, B. T. Spinal muscular atrophy, pediatric virology and gene therapy: A challenge of modern weakness and hope / B. T. Darras, I. N. Mammas, D. A. Spandidos // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – Vol. 15, № 4. – P. 3671–3672.

253. Darras, B. T., Chiriboga C, Swoboda K, et al. Results of a first-in-human phase I study to assess the safety, tolerability, and dose range finding of a single intrathecal dose of ISIS-SMNRx in patients with spinal muscular atrophy / B. T. Darras, C. Chiriboga, K. Swoboda [et al.] // *Ann Neurol.* – 2013. – Vol. 74 (Supplement 17). – P. s128.

254. Darras, B. T. Spinal muscular atrophies / B. T. Darras // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 62, № 3. – P. 743–766.
255. Davis, S. E. The PedsQL in pediatric patients with Duchenne muscular dystrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Neuromuscular Module and Generic Core Scales / *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* – 2010. – Vol. 11, № 3. – P. 97–109.
256. Deletion analysis of SMN1 exon 7 alone may be necessary and sufficient for the diagnosis of spinal muscular atrophy / T. H. Sasongko [et al.] // *J. Neurogenet.* – 2011. – Vol. 25, № 1–2. – P. 15–16.
257. Deletion analysis of spinal muscular atrophy in southern Indian population / B. Swaminathan [et al.] // *Neurol India.* – 2008. – Vol. 56, № 3. – P. 348–351.
258. Detection of spinal muscular atrophy carriers in a sample of the Brazilian population / K. C. Bueno [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2011. – Vol. 36, № 2. – P. 105–108.
259. Development of an academic disease registry for spinal muscular atrophy / E. Mercuri, R. Finkel, M. Scoto, S. Hall [et al.]; iSMAC Group. // *Neuromuscul Disord.* – 2019. – Vol. 29, № 10. – P. 794–799.
260. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy / R. De Sanctis [et al.] // *Neuromuscular Disorders.* – 2016. – Vol. 26, № 11. – P. 754–759.
261. De Visser, M. Palliative care in neuromuscular diseases / M. de Visser, D. J. Oliver // *Curr. Opin. Neurol.* – 2017. – Vol. 30, № 6. – P. 686–691.
262. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care / E. Mercuri [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 103–115.
263. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics / R. S. Finkel [et al.] // *Neuromuscul. Disord.* – 2018. – Vol. 28, № 3. – P. 197–207.
264. Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Simple Method for Quantifying the Relative Amount of Survival Motor Neuron Gene 1/2 Using Sanger DNA Sequencing / Y. Y. Cao [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2018. – Vol. 131, № 24. – P. 2921–2929.

265. Discovery of Small Molecule Splicing Modulators of Survival Motor Neuron-2 (SMN2) for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA) / A. K. Cheung [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 61, № 24. – P. 11021–11036.

266. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany? / C. Klug [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 58.

267. Donnelly, E. M. Update on gene and stem cell therapy approaches for spinal muscular atrophy / E. M. Donnelly, N. M. Boulis // *Expert Opin Biol Ther.* – 2012. – Vol. 12, № 11. – P. 1463–1471.

268. Du, J. Mutation analysis of SMN1 gene in patients with spinal muscular atrophy / J. Du, Y. J. Qu, H. Xiong [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2011. – Vol. 49, № 6. – P. 411–415.

269. Dubowitz, V. Ramblings in the history of spinal muscular atrophy / V. Dubowitz // *Neuromuscul. Disord.* – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 69–73.

270. Dubowitz, V. Spinal Muscular Atrophy Revisited / V. Dubowitz // *Neuromuscul. Disord.* – 2019. – Vol. 29, № 6. – P. 413–414.

271. Dunaway, S. Physical therapy services received by individuals with spinal muscular atrophy (SMA) / S. Dunaway, J. Montes, M. P. McDermott [et al.] // *J. Pediatr Rehabil Med.* – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 35–44.

272. Dysphagia in spinal muscular atrophy type II: more than a bulbar problem? / L. van den Engel-Hoek [et al.] // *Neurology.* – 2009. – Vol. 73, № 21. – P. 1787–1791.

273. Early results of a remotely-operated magnetic growth rod in early-onset scoliosis / Z. Dannawi [et al.] // *Bone Joint J.* – 2013. – Vol. 95-B, № 1. – P. 75–80.

274. Early treatment of scoliosis with growing rods in children with severe spinal muscular atrophy: a preliminary report / S. Chandran [et al.] // *J. Pediatr. Orthop.* – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 450–454.

275. Effects of age on muscle as measured by electrical impedance myography / R. Aaron [et al.] // *Physiol. Meas.* – 2006. – Vol. 27, № 10. – P. 953–959.

276. Effect of electroacupuncture on muscular atrophy and Slit/Robo signaling in sciatic nerve and lumbar spinal cord tissues in rats with sciatic nerve injury / X. Du [et al.] // *Zhen Ci Yan Jiu.* – 2019. – Vol. 44, № 2. – P. 102–106.

277. Effect of new modalities of treatment on physicians management plan for patients with spinal muscular atrophy / F. A. Bashiri [et al.] // *Neurosciences (Riyadh)*. – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 16–21.

278. Electrical impedance myography correlates with standard measures of ALS severity / S. B. Rutkove [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2014. – Vol. 49, № 3. – P. 441–443.

279. Electrophysiological Biomarkers in Spinal Muscular Atrophy: Preclinical Proof of Concept / W. D. Arnold [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. 34–44.

280. EMBRACE, NCT02462759. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Sham-procedure Controlled Study to Assess the Safety and Tolerability and Explore the Efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) Administered Intrathecally in Subjects With Spinal Muscular Atrophy Who Are Not Eligible to Participate in the Clinical Studies IONIS 396443-CS3B or IONIS 396443-CS4. Date first received: May 14, 2015.

281. ENDEAR, NCT02193074. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of IONIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy. Date first received: July 14, 2014.

282. Estimation Of The Quality Of Life Benefits Associated With Treatment For Spinal Muscular Atrophy / A. J. Lloyd, R. Thompson, K. Gallop, M. Teynor // *Clinicoecon Outcomes Res.* – 2019. – Vol. 11. – P. 615–622.

283. Estournet, B. Respiratory care in neuromuscular disorders / B. Estournet // *Handb. Clin. Neurol.* – 2013. – Vol. 113. – P. 1485–1490.

284. Farrar, M. A. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy / M. A. Farrar, S. Vucic, H. M. Johnston, D. du Sart, M. C. Kiernan // *J Pediatr.* – 2013. – Vol. 162, № 1. – P. 155–159.

285. Feldman, E. Atlas of Neuromuscular Diseases: A Practical Guide. / E. Feldman. – M.: Practical medicine, 2016. – 372 p.

286. Finkel, R. S. Electrophysiological and motor function scale association in a pre-symptomatic infant with spinal muscular atrophy type I / R. S. Finkel // *Neuromuscul. Disord.* – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 112–115.

287. Finkel, R. S. Spinal muscular atrophy type I / R. S. Finkel, K. M. Bishop, R. M. Nelson // *J. Child. Neurol.* – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 155–160.

288. Finkel, R. S. Stem cells in severe infantile spinal muscular atrophy (SMA1) / R. S. Finkel // *Neuromuscul. Disord.* – 2012. – Vol. 22, № 12. – P. 1105–1106.
289. Finkel, R. S. Therapy for Spinal Muscular Atrophy / R. S. Finkel, W. Farwell // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378, № 5. – P. 487–488.
290. Finkel, R. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands / R. Finkel, E. Bertini, F. Muntoni [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 2015. – Vol. 25, № 7. – P. 593–602.
291. Finkel, R. S. 218th ENMC International Workshop: Revisiting the consensus on standards of care in SMA Naarden, The Netherlands, 19-21 February 2016 / R. S. Finkel, T. Sejersen, E. Mercuri, Group ESWS // *Neuromuscul Disord.* – 2017. – Vol. 27, № 6. – P. 596–605.
292. Finsterer, J. Only some patients with bulbar and spinal muscular atrophy may develop cardiac disease / J. Finsterer, C. Stöllberger // *Mol. Gene.t Metab. Rep.* – 2017. – Vol. 6, № 14. – P. 19–21.
293. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I–III / V. A. Sansone [et al.] // *Neuromusc. Disord.* – 2015. – Vol. 25. – P. 979–989.
294. FIREFISH, NCT02913482. A Two Part Seamless, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy. Date first received: September 21, 2016.
295. Fletcher, S. Translational development of splice-modifying antisense oligomers / S. Fletcher, M. I. Bellgard, L. Price, A. P. Akkari, S. D. Wilton // *Expert Opin Biol Ther.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 15–30.
296. Fractures in proximal spinal muscular atrophy / A. Fujak [et al.] // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2010. – Vol. 130, № 6. – P. 775–780.
297. Fractures in spinal muscular atrophy / A. Febrer [et al.] // *Rev. Neurol.* – 2013. – Vol. 57, № 5. – P. 207–211.
298. Fusionless surgery in early-onset scoliosis / T. Odent [et al.] // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* – 2015. – Vol. 101 (Supplement 6). – P. s281–s288.

299. Garg, S. Management of scoliosis in patients with Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy: A literature review / S. Garg // J. Pediatr. Rehabil. Med. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 23–29.

300. García-Minguillán, C. J. Riboflavin status modifies the effects of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) polymorphisms on homocysteine / C. J. García-Minguillán, J. D. Fernandez-Ballart, S. Ceruelo [et al.] // Genes Nutr. – 2014. – Vol. 9. – P. 1–11.

301. Genetic and expression studies of SMN2 gene in Russian patients with spinal muscular atrophy type II and III / G. Y. Zheleznyakova [et al.] // BMC Med. Genet. – 2011. – Vol. 12. – P. 96.

302. Genetic neuromuscular disorders: living the era of a therapeutic revolution. Part 2: diseases of motor neuron and skeletal muscle / G. Vita [et al.] // Neurol. Sci. – 2019. – Vol. 40, № 4. – P. 671–681.

303. Genetic tests and clinical re-evaluation of 85 children with suspected spinal muscular atrophy / X. Ji [et al.] // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2010. – Vol. 48, № 6. – P. 425–430.

304. Gene diagnosis for spinal muscular atrophy and its application study / D. H. Cao [et al.] // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. – 2009. – Vol. 26, № 3. – P. 306–309.

305. Genome engineering: a new approach to gene therapy for neuromuscular disorders / C. E. Nelson [et al.] // Nat. Rev. Neurol. – 2017. – Vol. 13, № 11. – P. 647–661.

306. Genome-wide quantification of ADAR adenosine-to-inosine RNA editing activity / S. H. Roth, E. Y. Levanon, E. Eisenberg // Nat Methods. – 2019. – Vol. 6, № 11. – P. 1131–1138.

307. Genotype-phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy children from Argentina / S. Medrano [et al.] // Eur. J. Paediatr. Neurol. – 2016. – Vol. 20, № 6. – P. 910–917.

308. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling / S. Rudnik-Schöneborn [et al.] // Clin. Genet. – 2009. – Vol. 76, № 2. – P. 168–178.

309. Genotypic and clinical features of spinal muscular atrophy type 3 / Y. Y. Wang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 218–221.

310. «Getting ready for the adult world»: how adults with spinal muscular atrophy perceive and experience healthcare, transition and well-being / H. W. Y. Wan, [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 74.

311. Giovannetti, A. M. Perceived efficacy of salbutamol by persons with spinal muscular atrophy: A mixed methods study / A. M. Giovannetti, M. B. Pasanisi, M. Cerniauskaite, C. Bussolino, M. Leonardi, L. Morandi // *Muscle Nerve.* – 2016. – Vol. 54, № 5. – P. 843–849.

312. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy / M. Bowerman [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 72, № 2. – P. 256–268.

313. Gordijn, M. Fatigue in children: reliability and validity of the Dutch PedsQL Multidimensional Fatigue Scale / M. Gordijn, E. M. Cremers, G. J. Kaspers, R. J. Gemke // *Qual Life Res.* – 2011. – Vol. 20, № 7. – P. 1103–1108.

314. Görgens, C. Mildronate (Meldonium) in professional sports – monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography – high resolution / high accuracy mass spectrometry / C. Görgens, S. Guddat, J. Dib, H. Geyer [et al.] // *Drug testing and analysis.* — 2015. — Vol. 7, № 11–12. – P. 973–979.

315. Gormley, M. C. Respiratory management of spinal muscular atrophy type 2 / M. C. Gormley // *J. Neurosci. Nurs.* – 2014. – Vol. 46, № 6. – P. e33–e41.

316. Graham, C. D. The potential of psychological interventions to improve quality of life and mood in muscle disorders / C. D. Graham, Z. Simmons, S. R. Stuart, M. R. Rose // *Muscle Nerve.* – 2015. – Vol. 52, № 1. – P. 131–136.

317. Greggoretti, C. Survival of patients with spinal muscular atrophy type I / C. Greggoretti, G. Ottonello, T. Chiarini [et al.] // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131. – P. e1509–e1514.

318. Groen, E. J. N. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges / E. J. N. Groen, K. Talbot, T. H. Gillingwater // *Nat. Rev. Neurol.* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 214–224.

319. Groen, E. J. N. Future avenues for therapy development for spinal muscular atrophy / E. J. N. Groen // *Expert. Opin. Drug Discov.* – 2018. – Vol. 13, № 10. – P. 899–902.
320. Growing rods for scoliosis in spinal muscular atrophy: structural effects, complications, and hospital stays / M. J. McElroy [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2011. – Vol. 36, № 16. – P. 1305–1311.
321. Grychtol, R. The role of sleep diagnostics and non-invasive ventilation in children with spinal muscular atrophy / R. Grychtol, F. Abel, D. A. Fitzgerald // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2018. – Vol. 28. – P. 18–25.
322. Haaker, G. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective / G. Haaker, A. Fujak // *Appl. Clin. Genet.* – 2013. – Vol. 6, № 11. – P. 113–120.
323. Hamilton, G. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron / G. Hamilton, T. H. Gillingwater // *Trends Mol. Med.* – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 40–50.
324. Hammersmith Functional Motor Scale and Motor Function Measure-20 in non ambulant SMA patients / E. Mazzone [et al.] // *Neuromuscul. Disord.* – 2014. – Vol. 24, № 4. – P. 347–352.
325. Hammersmith functional rating scale for children with spinal muscular atrophy. Validation of the Spanish version / A. Febrer [et al.] // *Rev Neurol.* – 2011. – Vol. 53, № 11. – P. 657–663.
326. Hammond, S. M. Systemic peptide-mediated oligonucleotide therapy improves long-term survival in spinal muscular atrophy / S. M. Hammond, G. Hazell, F. Shabanpoor [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2016. – Vol. 113, № 39. – P. 10962–10967.
327. Han, J. J. Diagnosis and clinical management of spinal muscular atrophy / J. J. Han, C. M. McDonald // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* – 2008. – Vol. 19, № 3. – P. 661–680.
328. Harahap, N. I. F. Intron-retained transcripts of the spinal muscular atrophy genes, SMN1 and SMN2 / N. I. F. Harahap, E. T. E. Niba, M. Ar Rochmah, Y. O. S. Wijaya // *Brain Dev.* – 2018. – Vol. 40, № 8. – P. 670–677.

329. Harding, B. N. Spectrum of neuropathophysiology in spinal muscular atrophy type I / B. N. Harding, S. Kariya, U. R. Monani [et al.] // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2015. – Vol. 74, № 1. – P. 15–24.

330. Hartley, S. It's more than just physical therapy: reported utilization of physiotherapy services for adults with neuromuscular disorders attending a specialist centre / S. Hartley, R. Stockley // *Disabil. Rehabil.* – 2013. – Vol. 35, № 4. – P. 282–290.

331. Hache, M. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience / M. Hache, K. J. Swoboda, N. Sethna [et al.] // *J Child Neurol.* – 2016. – Vol. 31, № 7. – P. 899–906.

332. Health-related quality of life of Portuguese children and adolescents according to diet quality and food intake / A. L. Silva, J. Teles, I. Fragoso // *Qual Life Res.* – 2020. – Vol. 29. – P. 2197–2207.

333. Heier, C. R. ECG in neonate mice with spinal muscular atrophy allows assessment of drug efficacy / C. R. Heier, C. J. DiDonato // *Front Biosci (Elite Ed).* – 2015. – Vol. 7. – P. 107–116.

334. Heier, C. R. Translational readthrough by the aminoglycoside geneticin (G418) modulates SMN stability in vitro and improves motor function in SMA mice in vivo / C. R. Heier, C. J. DiDonato // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18, № 7. – P. 1310–1322.

335. High, K. A. Gene Therapy / K. A. High, M. G. Roncarolo // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381, № 5. – P. 455–464.

336. Hirsch, J. A. New considerations on the neuromodulatory role of thiamine / J. A. Hirsch, J. Parrott // *Pharmacology.* – 2012. – Vol. 89. – P. 111–116.

337. Howell, M. D. Advances in therapeutic development for spinal muscular atrophy / M. D. Howell, N. N. Singh, R. N. Singh // *Future Med. Chem.* – 2014. – Vol. 6, № 9. – P. 1081–1099.

338. Humphrey, E. Current research on SMN protein and treatment strategies for spinal muscular atrophy / E. Humphrey, H. R. Fuller, G. E. Morris // *Neuromuscul. Disord.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 193–197.

339. Hunter, G. The influence of storage parameters on measurement of survival motor neuron (SMN) protein levels: implications for pre-clinical studies and clinical

trials for spinal muscular atrophy / G. Hunter, S. L. Roche, E. Somers, H. R. Fuller, T. H. Gillingwater // *Neuromuscul Disord.* – 2014. – Vol. 24, № 11. – P. 973–977.

340. Hwang, H. Clinical Characteristics of Spinal Muscular Atrophy in Korea Confirmed by Genetic Analysis / H. Hwang, J. H. Lee, Y. C. Choi // *Yonsei Med. J.* – 2017. – Vol. 58, № 5. – P. 1051–1054.

341. Iannaccone, S. T. American Spinal Muscular Atrophy Randomized Trials (AmSMART) Group. Outcome measures for pediatric spinal muscular atrophy / S. T. Iannaccone; American Spinal Muscular Atrophy Randomized Trials (AmSMART) Group // *Arch. Neurol.* – 2002. – Vol. 59, № 9. – P. 1445–1450.

342. Ibrahim, S. Spinal muscular atrophy: clinical spectrum and genetic mutations in Pakistani children / S. Ibrahim, T. Moatter, A. F. Saleem // *Neurol. India.* – 2012. – Vol. 60, № 3. – P. 294–298.

343. Identification of Novel Microsatellite Markers Flanking the SMN1 and SMN2 Duplicated Region and Inclusion Into a Single-Tube Tridecaplex Panel for Haplotype-Based Preimplantation Genetic Testing of Spinal Muscular Atrophy / M. Zhao, M. Lian, F. S. H. Cheah, A. S. C. Tan [et al.] // *Front Genet.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1105.

344. Impaired muscle mitochondrial biogenesis and myogenesis in spinal muscular atrophy / M. Ripolone [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2015. – Vol. 72, № 6. – P. 666–675.

345. Improvement of pulmonary function in children with early-onset scoliosis using magnetic growth rods / W. W. Yoon [et al.] // *Spine.* – 2014. – Vol. 39, № 15. – P. 1196–1202.

346. Improving detection and genetic counseling in carriers of spinal muscular atrophy with two copies of the SMN1 gene / L. Alías [et al.] // *Clin. Genet.* – 2014. – Vol. 85, № 5. – P. 470–475.

347. In Vitro Effects of Paclitaxel and Cremophor EL on Human Riboflavin Transporter SLC52A2 / H. Hino, M. Yang, P. Dalvi [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2020. – Vol. 43, № 1. – P. 175–178.

348. Incidence of infantile spinal muscular atrophy on Shikoku Island of Japan / K. Okamoto [et al.] // *Brain Dev.* – 2019. – Vol. 41, № 1. – P. 36–42.

349. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland – more frequent than predicted? / M. Jedrzejowska [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2010. – Vol. 34, № 3. – P. 152–157.

350. Independent mobility after early introduction of a power wheelchair in spinal muscular atrophy / S. Dunaway [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 576–582.

351. Infantile spinal muscular atrophy: therapeutic Revolution / A. Daron [et al.] // *Rev. Med. Liege*. – 2019. – Vol. 74, № 2. – P. 82–85.

352. Infantile spinal muscular atrophy type 1 mimicking axonal sensory-motor polyneuropathy / D. Martín Fernández-Mayoralas [et al.] // *Rev. Neurol.* – 2009. – Vol. 48, № 12. – P. 666–667.

353. Inosine Accelerates the Regeneration and Anticipates the Functional Recovery after Sciatic Nerve Crush Injury in Mice / F. Soares Dos Santos Cardoso, R. Cardoso, B. Dos Santos Ramalho [et al.] // *Neuroscience*. – 2019. – Vol. 423. – P. 206–215.

354. Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: a retrospective study of 103 patients / F. Petit [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2011. – Vol. 43, № 1. – P. 26–30.

355. Instruments for the evaluation of motor abilities for children with severe multiple disabilities: A systematic review of the literature / S. M. Mensch [et al.] // *Research in Developmental Disabilities*. – 2015. – Vol. 47. – P. 185–98.

356. International survey of physician recommendation for tracheostomy for Spinal Muscular Atrophy Type I / R. C. Benson [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2012. – Vol. 47, № 6. – P. 606–611.

357. Intrafamilial variable hearing loss in TRPV4 induced spinal muscular atrophy / A. M. Oonk [et al.] // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2014. – Vol. 123, № 12. – P. 859–865.

358. Intron-retained transcripts of the spinal muscular atrophy genes, SMN1 and SMN2 / N. I. F. Harahap [et al.] // *Brain Dev.* – 2018. – Vol. 40, № 8. – P. 670–677.

359. Islander, G. Anesthesia and spinal muscle atrophy / G. Islander // *Paediatr. Anaesth.* – 2013. – Vol. 23, № 9. – P. 804–816.

360. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? / C. Simone [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2016. – Vol. 73, № 5. – P. 1003–1020.
361. Jablonka, S. Molecular and cellular basis of spinal muscular atrophy / S. Jablonka, M. Sendtner // *Amyotroph. Lateral. Scler. Other Motor Neuron Disord.* – 2003. – Vol. 4, № 3 – P. 144–148.
362. Jablonka, S. Defective Ca²⁺ channel clustering in axon terminals disturbs excitability in motoneurons in spinal muscular atrophy / S. Jablonka, M. Beck, B. D. Lechner, C. Mayer, M. Sendtner // *J. Cell Biol.* – 2007. - Vol. 179. – P. 139–149.
363. Jeppesen, J. Living and ageing with spinal muscular atrophy type 2: observations among an unexplored patient population / J. Jeppesen, A. Madsen, J. Marquardt, J. Rahbek // *Dev Neurorehabil.* – 2010. – Vol. 13, № 1. – P. 10–18.
364. Jiang, J. Genomic analysis of a spinal muscular atrophy (SMA) discordant family identifies a novel mutation in TLL2, an activator of growth differentiation factor 8 (myostatin): a case report / J. Jiang, J. Huang, J. Gu [et al.] // *BMC Med Genet.* – 2019. – Vol. 20. – P. 204.
365. Kaczmarek, A. Investigational therapies for the treatment of spinal muscular atrophy / A. Kaczmarek, S. Schneider, B. Wirth, M. Riessland // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2015. – Vol. 24, № 7. – P. 867–881.
366. Kerns, J. C. Thiamin deficiency in people with obesity / J. C. Kerns // *Adv. Nutr. Int. Rev. J.* – 2015. – Vol. 6. – P. 147–153.
367. Khera, S. Type 0 spinal muscular atrophy with multisystem involvement / S. Khera, R. Ghuliani // *Indian Pediatr.* – 2014. – Vol. 51, № 11. – P. 923–924.
368. Kirwin, S. M. A homozygous double mutation in SMN1: a complicated genetic diagnosis of SMA / S. M. Kirwin, K. M. Vinette, I. L. Gonzalez [et al.] // *Mol Genet Genomic Med.* – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 113–117.
369. Kissel, J. T. SMA CARNIVAL TRIAL PART II: a prospective, single-armed trial of L-carnitine and valproic acid in ambulatory children with spinal muscular atrophy / J. T. Kissel, C. B. Scott, S. P. Reyna [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 7. – e21296.
370. Kissel, J. T. SMA valiant trial: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of valproic acid in ambulatory adults with spinal muscular atrophy /

J. T. Kissel, B. Elsheikh, W. M. King [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2014. – Vol. 49, № 2. – P. 187–192.

371. Kluger, B. M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy / B. M. Kluger, L. B. Krupp, R. M. Enoka // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80, № 4. – P. 409–416.

372. Knoppers, B. M. Heritable Genome Editing: Who Speaks for «Future» Children? / B. M. Knoppers, E. Kleiderman // *CRISPR J.* – 2019. – Vol. 2, № 5. – P. 285–292.

373. Kolb, S. J. Spinal muscular atrophy: a timely review / S. J. Kolb, J. T. Kissel // *Arch. Neurol.* – 2011. – Vol. 68, № 8. – P. 979–984.

374. Kraszewski, J. N. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state / J. N. Kraszewski, D. M. Kay, C. F. Stevens, C. Koval, B. Haser [et al.] // *Genet. Med.* – 2018. – Vol. 20, № 6. – P. 608–613.

375. Kruitwagen-van Reenen, E. T. Correlates of health related quality of life in adult patients with Spinal Muscular Atrophy / E. T. Kruitwagen-van Reenen, R. I. Wadman, J. M. A. Visser-Meily [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2016. – Vol. 54, № 5. – P. 850–855.

376. Kwon, H. Recording characteristics of electrical impedance myography needle electrodes / H. Kwon, S. B. Rutkove, B. Sanchez // *Physiol. Meas.* – 2017. – Vol. 38, № 9. – P. 1748–1765.

377. La Rosa, G. Magnetically controlled growing rods for the management of early-onset scoliosis: a preliminary report / G. La Rosa, L. Oggiano, L. Ruzzini // *J. Pediatr. Orthop.* – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 79–85.

378. Labianca, L. Scoliosis and spinal muscular atrophy in the new world of medical therapy: providing lumbar access for intrathecal treatment in patients previously treated or undergoing spinal instrumentation and fusion / L. Labianca, S. L. Weinstein // *J Pediatr Orthop B.* – 2019. – Vol. 28, № 4. – P. 393–396.

379. Lemoine, T. J. Spinal muscular atrophy type 1: are proactive respiratory interventions associated with longer survival? / T. J. Lemoine [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. e161–e165.

380. Lewelt, A. New therapeutic approaches to spinal muscular atrophy / A. Lewelt, T. M. Newcomb, K. J. Swoboda // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 42–53.
381. Lewelt, A. Resistance strength training exercise in children with spinal muscular atrophy / A. Lewelt, K. J. Krosschell, G. J. Stoddard [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2015. – Vol. 52, № 4. – P. 559–567.
382. Li, H. Clinical study of 83 cases with spinal muscular atrophy in children / H. Li, H. L. Wang, C. M. Shan // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2004 – Vol. 42, № 10. – P. 762–764.
383. Lieberman, A. P. Spinal and bulbar muscular atrophy / A. P. Lieberman // *Handb. Clin. Neurol.* – 2018. – Vol. 148. – P. 625–632.
384. Liewluck, T. Progressive muscular atrophy / T. Liewluck, D. S. Saperstein // *Neurol. Clin.* – 2015. – Vol. 33. – P. 761–773.
385. Livingston, K. Parasol rib deformity in hypotonic neuromuscular scoliosis: a new radiographical definition and a comparison of short-term treatment outcomes with VEPTR and growing rods / K. Livingston, D. Zurakowski, B. Snyder, Growing Spine Study Group, Children's Spine Study Group // *Spine.* – 2015. – Vol. 40, № 13. – P. e780–e786.
386. Lorson, C. L. Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies / C. L. Lorson, H. Rindt, M. Shababi // *Hum. Mol. Genet.* – 2010. – Vol. 19, № R1. – P. r111–r118.
387. Lövgren, M. Information and treatment decisions in severe spinal muscular atrophy: A parental follow-up / M. Lövgren [et al.] // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2016. – Vol. 20, № 6. – P. 830–838.
388. Lovgren, M. Parents' experiences and wishes at end of life in children with spinal muscular atrophy types I and II / M. Lovgren, T. Sejersen, U. Kreicbergs // *J. Pediatr.* – 2016. – Vol. 175. – P. 201–205.
389. Lumbar laminotomy for the intrathecal administration of nusinersen for spinal muscular atrophy: technical note and outcomes / D. Ko [et al.] // *J. Neurosurg. Spine.* – 2019. – Vol. 19. – P. 1–5.
390. Machine learning algorithms to classify spinal muscular atrophy subtypes / T. Srivastava [et al.] // *Neurology.* – 2012. – Vol. 79, № 4. – P. 358–364.

391. MacKenzie, A. Genetic therapy for spinal muscular atrophy / A. MacKenzie // *Nat. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 235–237.
392. MacKenzie, A. Sense in antisense therapy for spinal muscular atrophy / A. MacKenzie // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 8. – P. 761–763.
393. Magnetically controlled growing rods for severe spinal curvature in young children: a prospective case series / K. M. Cheung [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9830. – P. 1967–1974.
394. Management of children with spinal muscular atrophy type 1 in Australia / B. Tassie [et al.] // *J. Paediatr. Child Health.* – 2013. – Vol. 49, № 10. – P. 815–819.
395. Markowitz, J. A. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update / J. A. Markowitz, P. Singh, B. T. Darras // *Pediatr. Neurol.* – 2012. – Vol. 46, № 1. – P. 1–12.
396. Mary, P. Neuromuscular diseases: Diagnosis and management / P. Mary, L. Servais, R. Vialle // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* – 2018. – Vol. 104, № 1S. – P. s89–s95.
397. Mayhew, A. G. Performance of Upper Limb module for Duchenne muscular dystrophy / A. G. Mayhew [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* – 2019. – doi: 10.1111/dmcn.14361.
398. Mazzone, E. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module / E. Mazzone, F. Bianco, D. Martinelli [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 2011. – Vol. 21, № 6. – P. 406–412.
399. McAdam, C. Spinal muscular atrophy-1 and gastrostomy / C. McAdam // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2014. – Vol. 50, № 7. – P. 575–576.
400. Measurement of muscle strength with a handheld dynamometer in patients with chronic spinal muscular atrophy / A. Febrer [et al.] // *J. Rehabil. Med.* – 2010. – Vol. 42, № 3. – P. 228–231.
401. Mechanisms of Neuronal Alternative Splicing and Strategies for Therapeutic Interventions / E. J. Lopez Soto, M. J. Gandal, T. Gonatopoulos-Pournatzis, E. A. Heller [et al.] // *J Neurosci.* – 2019. – Vol. 39, № 42. – P. 8193–8199.
402. Mechanistic principles of antisense targets for the treatment of spinal muscular atrophy / N. N. Singh [et al.] // *Future Med. Chem.* – 2015. – Vol. 7, № 13. – P. 1793–1808.

403. Meldrum, C. Spinal muscular atrophy genetic counseling access and genetic knowledge: parent's perspectives / C. Meldrum, C. Scott, K. J. Swoboda // *J. Child. Neurol.* – 2007. – Vol. 22, № 8. – P. 1019–1026.
404. Mendel, J. R. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy / J. R. Mendel, S. Al-Zaidy, R. Shell [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 16, № 7. – P. 513–522.
405. Mentis, G. Z. Early functional impairment of sensory-motor connectivity in a mouse model of spinal muscular atrophy / G. Z. Mentis, D. Blivis, W. Liu [et al.] // *Neuron.* – 2011. – Vol. 69, № 3. – P. 453–467.
406. Mercuri, E. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges / E. Mercuri, E. Bertini, S. T. Iannaccone // *Lancet Neurol.* – 2012. – Vol. 11, № 5. – P. 443–452.
407. Merlini, L. European Spinal Muscular Atrophy RCT of acetyl-L-carnitine in SMA / L. Merlini // *Neuromuscul Disord.* – 2007. – Vol. 17. – P. 780–781.
408. Merlini, L. Eurosmart: European spinal muscular atrophy randomised trial of acetyl-L-carnitine in spinal muscular atrophy / L. Merlini, B. Basoglu, C. Dahna-Schwake [et al.] // *Revue Neurologique.* – 2010. – Vol. 166, № 3. – P. 359.
409. Mesfin, A. Spinal muscular atrophy: manifestations and management / A. Mesfin, P. D. Sponseller, A. I. Leet // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2012. – Vol. 20, № 6. – P. 393–401.
410. Metalloprotease-mediated cleavage of PlexinD1 and its sequestration to actin rods in the motoneuron disease spinal muscular atrophy (SMA) / S. Rademacher [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2017. – Vol. 26, № 20. – P. 3946–3959.
411. Michel, C. Pediatric Neuromuscular Disorders / C. Michel, C. Collins // *Pediatr Clin North Am.* – 2020. – Vol. 67, № 1. – P. 45–57.
412. Mitchell, I. Spinal muscular atrophy type 1: what are the ethics and practicality of respiratory support? / I. Mitchell // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2006. – Vol. 7 (Supplement 1). – P. s210–s221.
413. Mitochondrial respiratory complex I deficiency simulating spinal muscular atrophy / J. S. Lee [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2007. – Vol. 36, № 1. – P. 45–47.

414. Modification of phenotype by SMN2 copy numbers in two Chinese families with SMN1 deletion in two continuous generations / W. J. Chen [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2012. – Vol. 413, № 23–24. – P. 1855–1860.

415. Molecular analysis and prenatal prediction of spinal muscular atrophy in Chinese patients by the combination of restriction fragment length polymorphism analysis, denaturing high-performance liquid chromatography, and linkage analysis / W. J. Chen [et al.] // Arch. Neurol. – 2007. – Vol. 64, № 2. – P. 225–231.

416. Molecular analysis of survival motor neuron gene in 338 suspicious children patients with spinal muscular atrophy / F. Song [et al.] // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2008. – Vol. 46, № 12. – P. 919–923.

417. Molecular Analysis of Spinal Muscular Atrophy: A genotyping protocol based on TaqMan(®) real-time PCR / F. M. de Souza Godinho [et al.] // Genet. Mol. Biol. – 2012. – Vol. 35 (Supplement 4). – P. 955–959.

418. Molecular analysis of the SMN gene mutations in spinal muscular atrophy patients in China / W. L. Liu [et al.] // Genet. Mol. Res. – 2013. – Vol. 12, № 3. – P. 3598–4006.

419. Molecular analysis of the SMN1 and NAIP genes in Iranian patients with spinal muscular atrophy / P. Derakhshandeh-Peykar [et al.] // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2007. – Vol. 36, № 11. – P. 937–941.

420. Molecular analysis of the spinal muscular atrophy and neuronal apoptosis inhibitory protein genes in Saudi patients with spinal muscular atrophy / M. Al-Jumah [et al.] // Saudi Med. J. – 2003. – Vol. 24, № 10. – P. 1052–1054.

421. Molecular diagnosis of spinal muscular atrophy by multiplex ligation-dependent probe amplification / J. Zeng [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2008. – Vol. 88, № 46. – P. 3262–3264.

422. Molecular Features of SMA-related Genes in Spinal Muscular Atrophy Patients of Han Nationality in Southwest China / M. J. Wang [et al.] // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2016. – Vol. 47, № 6. – P. 936–940.

423. Molecular Genetic Analysis of Survival Motor Neuron Gene in 460 Turkish Cases with Suspicious Spinal Muscular Atrophy Disease / A. Rashnonejad [et al.] // Iran J. Child Neurol. – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. 30–35.

424. Molecular, genetic and stem cell-mediated therapeutic strategies for spinal muscular atrophy (SMA) / C. Zanetta [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2014. – Vol. 18, № 2. – P. 187–196.
425. Molecular genetics of spinal muscular atrophy: contribution of the NAIP gene to clinical severity / T. Akutsu [et al.] // Kobe J. Med. Sci. – 2002. – Vol. 48, № 1–2. – P. 25–31.
426. Molecular prenatal diagnosis of autosomal recessive childhood spinal muscular atrophies (SMAs) / M. L. Essawi [et al.] // Gene. – 2012. – Vol. 509, № 1. – P. 120–123.
427. Monitoring Kidney Dysfunction in Kugelberg-Welander Syndrome / M. West [et al.] // Am. J. Case Rep. – 2019. – Vol. 20. – P. 441–446.
428. Montes, J. Fatigue leads to gait changes in spinal muscular atrophy / J. Montes, S. Dunaway, M. J. Montgomery [et al.] // Muscle Nerve. – 2011. – Vol. 43, № 4. – P. 485–488.
429. Montes, J. Spinal muscular atrophy functional composite score: A functional measure in spinal muscular atrophy / J. Montes, A. M. Glanzman, E. S. Mazzone [et al.] // Muscle Nerve. – 2015. – Vol. 52, № 6. – P. 942–947.
430. Montes, J. Weakness and fatigue in diverse neuromuscular diseases / J. Montes, M. Blumenschine, S. Dunaway [et al.] // J Child Neurol. – 2013. – Vol. 28, № 10. – P. 1277–1283.
431. Motor neuron mitochondrial dysfunction in spinal muscular atrophy / N. Miller [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2016. – Vol. 25, № 16. – P. 3395–4406.
432. Moving towards treatments for spinal muscular atrophy: hopes and limits / B. Wirth [et al.] // Expert Opin. Emerg. Drugs. – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 353–356.
433. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene / L. Alías [et al.] // Hum. Genet. – 2009. – Vol. 125, № 1. – P. 29–39.
434. Muñoz Blanco, J. L. Catastrophic neuromuscular diseases / J. L. Muñoz Blanco // Neurologia. – 2010. – Vol. 25 (Supplement 1). – P. 37–45.
435. Mutation analysis of SMN gene in a patient and his family with spinal muscular atrophy / J. Zeng [et al.] // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. – 2009. – Vol. 26, № 2. – P. 139–143.

436. NAIP-deletion analysis in Malaysian patients with spinal muscular atrophy / M. S. Watihayati [et al.] // Kobe J. Med. Sci. – 2007. – Vol. 53, № 4. – P. 171–175.
437. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy / S. J. Kolb [et al.] // Ann. Neurol. – 2017. – Vol. 82, № 6. – P. 883–891.
438. NCT01703988. An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy. Date first received: October 8, 2012.
439. NCT02052791. An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in 396443-CS2 or 396443-CS10. Date first received: January 30, 2014.
440. NCT02122952. Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101. Date first received: April 23, 2014.
441. NCT02628743. Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate Long-term Safety, Tolerability, and Effectiveness of 10 mg/kg Olesoxime in Patients With SMA. Date first received: December 1, 2015.
442. Neil, E. E. Nusinersen: A Novel Antisense Oligonucleotide for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy / E. E. Neil, E. K. Bisaccia // J Pediatr Pharmacol Ther. – 2019. – Vol. 24, № 3. – P. 194–203.
443. New and developing therapies in spinal muscular atrophy / D. Kariyawasam [et al.] // Paediatr. Respir. Rev. – 2018. – Vol. 28. – P. 3–10.
444. New approaches in molecular diagnosis and population carrier screening for spinal muscular atrophy / M. Goncalves-Rocha [et al.] // Genet. Test Mol. Biomarkers. – 2011. – Vol. 15, № 5. – P. 319–326.
445. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy / T. W. Prior [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2010. – Vol. 152A, № 7. – P. 1608–1616.
446. Neonatal muscular spinal atrophy: a case report / P. Pavone [et al.] // Pediatr. Med. Chir. – 2004. – Vol. 26, № 2. – P. 139–141.
447. Neurogenic muscle hypertrophy in type III spinal muscular atrophy / J. Oh [et al.] // Neurol. Sci. – 2011. – Vol. 308, № 1–2. – P. 147–148.

448. Nicotinamide riboside does not alter mitochondrial respiration, content or morphology in skeletal muscle from obese and insulin-resistant men / O. L. Dollerup, S. Chubanava, M. Agerholm [et al.] // *J Physiol.* – 2020. – Vol. 598, № 4. – P. 731–754.

449. Non-invasive positive pressure ventilation to facilitate the post-operative respiratory outcome of spine surgery in neuromuscular children / S. Khirani [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2014. – Vol. 23, № 4. – P. s406–s411.

450. NPTUNE01, NCT00439569. Phase I/IIa Clinical Trial of Sodium Phenylbutyrate in Pediatric Subjects With Type II/III Spinal Muscular Atrophy. Date first received: February 21, 2007.

451. Nurbekova, U. A. Two cases of a proximal spinal muscular atrophy (Werdnig-Hoffmann's disease) in one family / U. A. Nurbekova // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova.* – 2014. – Vol. 114, № 10. – P. 106–107.

452. Nurputra, D. K. Spinal muscular atrophy: from gene discovery to clinical trials / D. K. Nurputra, P. S. Lai, N. I. Harahap [et al.] // *Ann Hum Genet.* – 2013. – Vol. 77, № 5. – P. 435–463.

453. NURTURE, NCT02386553. An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of IONIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy. Date first received: February 27, 2015.

454. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience / A. Veerapandiyan, K. Eichinger, D. Guntrum, J. Kwon [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2020. – Vol. 61 (2). – P. 222–226.

455. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study / D. C. De Vivo, E. Bertini, K. J. Swoboda, W. L. Hwu [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 2019. – Vol. 29 (11). – P. 842–856.

456. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy / R. S. Finkel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 18. – P. 723–732.

457. Nutritional practices at a glance: spinal muscular atrophy type I nutrition survey findings / R. H. Davis [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 2014. – Vol. 29, № 11. – P. 1467–1472.

458. Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with spinal muscular atrophy type I / K. E. Poruk [et al.] // *Neuromuscul. Disord.* – 2012. – Vol. 22, № 11. – P. 966–973.

459. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials / R. S. Finkel [et al.] // *Neurol.* – 2014. – Vol. 83, № 9. – P. 810–817.

460. Observational study of spinal muscular atrophy type 2 and 3: functional outcomes over 1 year / P. Kaufmann [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2011. – Vol. 68, № 6. – P. 779–786.

461. Ogino, S. Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA) / S. Ogino, R. B. Wilson // *Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 111, № 6. – P. 477–500.

462. Ogino, S. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics / S. Ogino, R. B. Wilson // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2004. – Vol. 4, № 1. – Vol. 15–29.

463. O'Hagen, J. M. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA 2 and 3 patients / J. M. O'Hagen, A. M. Glanzman, M. P. McDermott [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 2007. – Vol. 17, № 9–10. – P. 693–697.

464. O'Hare, E. Childhood spinal muscular atrophy and stem cell research: Is cellular replacement therapy the answer? (Review) / E. O'Hare, P. J. Young // *Mol. Med. Rep.* – 2009. – Vol. 2, № 1. – P. 3–5.

465. Optimization of a series of heterocycles as survival motor neuron gene transcription enhancers / S. Choi [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 27, № 23. – P. 44–48.

466. Orrell, R. W. Diagnosis and management of motor neuron disease / R. W. Orrell // *Practitioner.* – 2016. – Vol. 260, № 1796. – P. 17–21.

467. Orrell, R. W. Motor neuron disease: systematic reviews of treatment for ALS and SMA / R. W. Orrell // *Br. Med. Bull.* – 2010. – Vol. 93. – P. 145–159.

468. Orthopedic Management of Scoliosis by Garches Brace and Spinal Fusion in SMA Type 2 Children / M. Catteruccia [et al.] // *Journal of Neuromuscular Diseases.* – 2015. – Vol. 2, № 4. – P. 453–462.

469. Osman, E. Y. Optimization of Morpholino Antisense Oligonucleotides Targeting the Intronic Repressor Element1 in Spinal Muscular Atrophy / E. Y. Osman,

C. W. Washington, K. A. Kaifer [et al.] // *Mol. Ther.* – 2016. – Vol. 24, № 9. – P. 1592–1601.

470. Palliative care in children with spinal muscular atrophy type I: What do they need? / A. García-Salido [et al.] // *Palliat Support Care.* – 2015. – Vol. 13, № 2. – P. 313–316.

471. Palomino, M. A. Respiratory care in spinal muscular atrophy in the new therapeutic era / M. A. Palomino, C. Castiglioni // *Rev. Chil. Pediatr.* – 2018. – Vol. 89, № 6. – P. 685–693.

472. Panepinto, J. A. PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in sickle cell disease: feasibility, reliability, and validity / J. A. Panepinto, S. Torres, C. B. Bendo [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* – 2014. – Vol. 61, № 1. – P. 171–177.

473. Pasanisi, M. B. Perception of efficacy in adult patients affected by Spinal Muscular Atrophy (SMA) treated with salbutamol / M. B. Pasanisi, A. M. Giovannetti, C. Bussolino, A. Campanella, M. Leonardi, L. Morandi // *Neuromuscul Disord.* – 2014. – Vol. 24. – P. 9–10.

474. Pascual-Pascual, S. I. Possible treatments for infantile spinal atrophy / S. I. Pascual-Pascual, M. Garcia-Romero // *Rev. Neurol.* – 2017. – Vol. 64, № S03. – P. s19–s24.

475. Passini, M. A. Prospects for the gene therapy of spinal muscular atrophy / M. A. Passini, S. H. Cheng // *Trends Mol. Med.* – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 259–265.

476. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy / M. A. Farrar [et al.] // *The Journal of pediatrics.* – 2013. – Vol. 162, № 1. – P. 155–159.

477. Patitucci, A. SMN1 gene copy number analyses for SMA healthy carriers in Italian population / A. Patitucci // *J. Pediatr. Genet.* – 2012. – Vol. 1, № 2. – P. 99–102.

478. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical / E. Mercuri [et al.] // *Neuromuscular Disorders.* – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 126–131.

479. Pediatric rehabilitation: 4. Prescribing assistive technology to promote community integration / M. Trovato [et al.] // *PM R.* – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. s26–s30.

480. Perceptions of equine-assisted activities and therapies by parents and children with spinal muscular atrophy / D. Lemke [et al.] // *Pediatr. Phys. Ther.* – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 237–244.

481. Pfandlsteiner, T. Growth modulation in operative treatment of juvenile scoliosis by USS pediatric / T. Pfandlsteiner, P. Wallnoefer, C. Wimmer // *Oper. Orthop. Traumatol.* – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 149–163.

482. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease / M. Jedrzejowska [et al.] // *Acta Biochim. Pol.* – 2009. – Vol. 56, № 1. – P. 103–108.

483. Phenotypic and molecular features underlying neurodegeneration of motor neurons derived from spinal and bulbar muscular atrophy patients / M. Sheila [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2012. – Vol. 124. – P. 1–13.

484. Physical characteristics and applicability of standard assessment methods in a total population of spinal muscular atrophy type II patients / U. Werlauff [et al.] // *Neuromuscul. Disord.* – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 34–43.

485. Piepers, S. Quantification of SMN protein in leucocytes from spinal muscular atrophy patients: effects of treatment with valproic acid / S. Piepers, J. M. Cobben, P. Sondaar [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 82, № 8. – P. 850–852.

486. Piepers, S. Natural history of SMA IIIb: muscle strength decreases in a predictable sequence and magnitude / S. Piepers // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72, № 23. – P. 2057–2058.

487. Population carrier screening for spinal muscular atrophy a position statement of the association for molecular pathology / K. Muralidharan [et al.] // *J. Mol. Diagn.* – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 3–6.

488. Posterior spinal fusion in children with flaccid neuromuscular scoliosis: the role of noninvasive positive pressure ventilatory support / B. Mills [et al.] // *J. Pediatr. Orthop.* – 2013. – Vol. 33, № 5. – P. 488–493.

489. Prevention and treatment of scoliosis by Garches Brace in children with type Ib SMA / R. Sauvagnac-Quera [et al.] // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* – 2016. – Vol. 59S. – P. e92.

490. Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III / Y. S. Chen [et al.] // J. Pediatr. – 2012. – Vol. 160, № 3. – P. 447–451.
491. Prior, T. W. Spinal muscular atrophy: a time for screening / T. W. Prior // Curr. Opin. Pediatr. – 2010. – Vol. 22, № 6. – P. 696–702.
492. Prior, T. W. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy / T. W. Prior // Genet. Med. – 2010. – Vol. 12, № 3. – P. 145–152.
493. Prior, T. W. Spinal muscular atrophy: newborn and carrier screening // T. W. Prior // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. – 2010. – Vol. 37, № 1. – P. 23–36.
494. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3 / P. Kaufmann [et al.] // Neurology. – 2012. – Vol. 79, № 18. – P. 1889–1897.
495. Pruss, R. M. Developments in the discovery of drugs for spinal muscular atrophy: successful beginnings and future prospects / R. M. Pruss // Expert. Opin. Drug Discov. – 2011. – Vol. 6, № 8. – P. 827–837.
496. Pulst, S. M. Antisense therapies for neurological diseases / S. M. Pulst // Nervenarzt. – 2019. – Vol. 90, № 8. – P. 781–786.
497. Qu, Y. J. Mutation Spectrum of the Survival of Motor Neuron 1 and Functional Analysis of Variants in Chinese Spinal Muscular Atrophy / Y. J. Qu, J. L. Bai, Y. Y. Cao [et al.] // J Mol Diagn. – 2016. – Vol. 18, № 5. – P. 741–752.
498. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review/ E. Landfeldt, J. Edström, T. Sejersen, M. Tulinius // Eur J Paediatr Neurol. – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 347–356.
499. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy / M. Feldkötter [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 70, № 2. – P. 358–368.
500. Quantitative Analysis of Surface Electromyography for Pediatric Neuromuscular Disorders / M. Higashihara [et al.] // Muscle Nerve. – 2018. – Vol. 58, № 6. – P. 824–827.
501. Quantitative analysis of the genes determining spinal muscular atrophy / M. Nagymihály [et al.] // Ideggyogy Sz. – 2009. – Vol. 62, № 11–12. – P. 390–397.

502. Quantitative Evaluation of Lower Extremity Joint Contractures in Spinal Muscular Atrophy: Implications for Motor Function / R. Salazar [et al.] // *Pediatr. Phys. Ther.* – 2018. – Vol. 30, № 3. – P. 209–215.

503. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling / B. Wirth, M. Herz, A. Wetter [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 1999. - Vol. 64. - P. 1340–1356.

504. Radiation exposure of image-guided intrathecal administration of nusinersen to adult patients with spinal muscular atrophy / D. Oldenburg [et al.] // *Neuroradiology.* – 2019. – Vol. 61, № 5. – P. 565–574.

505. Ramsey, D. Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: A SMA specific clinical outcome assessment tool / D. Ramsey, M. Scoto, A. Mayhew, M. Main [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. 1–19.

506. Ranganathan, S. Therapeutic approaches to spinal and bulbar muscular atrophy / S. Ranganathan, K. H. Fischbeck // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 31, № 11. – P. 523–527.

507. Rao, V. K. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease / V. K. Rao, D. Kapp, M. Schroth // *J. Manag. Care Spec. Pharm.* – 2018. – Vol. 24 (Supplement 12-a). – P. s3–s16.

508. Rapid diagnosis of spinal muscular atrophy using tetra-primer ARMS PCR assay: simultaneous detection of SMN1 and SMN2 deletion / I. Baris [et al.] // *Mol. Cell. Probes.* – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 138–141.

509. Rasch analysis of clinical outcome measures in spinal muscular atrophy / S. J. Cano [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2014. – Vol. 49, № 3. – P. 422–430.

510. Ratni, H. Rewriting the (tran)script: Application to spinal muscular atrophy / H. Ratni, L. Mueller, M. Ebeling // *Prog. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 58. – P. 119–156.

511. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy / J. M. Cuisset [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2012. – Vol. 11, № 5. – P. 443–452.

512. Recommended energy and nutrient intake in the European Union: update on vitamin K, riboflavin, sodium, and chloride / A. G. Gabarra // *Nutr Hosp.* – 2020. – Vol. 37, № 1. – P. 207–210.

513. Regulation of SMN protein stability / B. G. Burnett [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2009. – Vol. 29, № 5. – P. 1107–1115.

514. Reliability and validity of the TIMPSI for infants with spinal muscular atrophy type I / K. J. Krosschell [et al.] // *Pediatr. Phys. Ther.* – 2013. – Vol. 25. – P. 140–148.

515. Reliability of telephone administration of the PedsQL Generic Quality of Life Inventory and Neuromuscular Module in spinal muscular atrophy (SMA) / S. Dunaway [et al.] // *Neuromuscul. Disord.* – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 162–165.

516. Reliability of the Modified Hammersmith Functional Motor Scale in young children with spinal muscular atrophy / K. J. Krosschell [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2011. – Vol. 44, № 2. – P. 246–251.

517. Ren, W. Pyridoxine 5'-phosphate oxidase is correlated with human breast invasive ductal carcinoma development / W. Ren, W. Guan, J. Zhang [et al.] // *Aging.* – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 2151–2176.

518. Resistance strength training exercise in children with spinal muscular atrophy / A. Lewelt [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2015. – Vol. 52, № 4. – P. 559–567.

519. Respiratory muscle function in infants with spinal muscular atrophy type I / R. S. Finkel [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2014. – Vol. 49, № 12. – P. 1234–1242.

520. Responses to fasting and glucose loading in a cohort of well children with spinal muscular atrophy type II / R. H. Davis [et al.] // *J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 167, № 6. – P. 1362–1368, e1.

521. Responsiveness of the motor function measure in patients with Spinal Muscular Atrophy / C. Vuillerot [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* – 2013. – Vol. 94, № 8. – P. 1555–1561.

522. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12-month changes / M. C. Pera, G. Coratti, E. S. Mazzone, J. Montes // *Muscle Nerve.* – 2019. – Vol. 59, № 4. – P. 426–430.

523. Riessland, M. Is there hope for spinal muscular atrophy synthetic pharmacotherapy? / M. Riessland // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2019. – Vol. 20. – P. 1–4.

524. Ripolone, M. Impaired Muscle Mitochondrial Biogenesis and Myogenesis in Spinal Muscular Atrophy / M. Ripolone, D. Ronchi, R. Violano [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2015. – Vol. 72, № 6. – P. 666–675.

525. Rodriguez-Muela, N. Single-Cell Analysis of SMN Reveals Its Broader Role in Neuromuscular Disease / N. Rodriguez-Muela, N. K. Litterman, E. M. Norabuena [et al.] // *Cell Rep.* – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 1484–1498.

526. Rose, M. R. Role of disease severity, illness perceptions, and mood on quality of life in muscle disease / M. R. Rose, R. Sadjadi, J. Weinman [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2012. – Vol. 46, № 3. – P. 351–359.

527. Ross, L. F. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future / L. F. Ross, J. M. Kwon // *Neoreviews.* – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. e437–e451.

528. Rutkove, S. B. Electrical impedance myography in spinal muscular atrophy: a longitudinal study / S. B. Rutkove, M. C. Gregas, B. T. Darras // *Muscle Nerve.* – 2012. – Vol. 45, № 5. – P. 642–647.

529. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 – A Prospective Observational Study / M. C. Walter, S. Wenninger, S. Thiele, J. Stauber [et al.] // *J Neuromuscul Dis.* – 2019. – Vol. 6, № 4. – P. 453–465.

530. Saffari, A. Gene therapies for neuromuscular diseases / A. Saffari, M. Weiler, G. F. Hoffmann [et al.] // *Nervenarzt.* – 2019. – Vol. 90, № 8. – P. 809–816.

531. Salem, Y. Aquatic therapy for a child with type III spinal muscular atrophy: a case report / Y. Salem, S. J. Gropack // *Phys. Occup. Ther. Pediatr.* – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 313–324.

532. Sampaio, H. Screening for spinal muscular atrophy / H. Sampaio, B. Wilcken, M. Farrar // *Med. J. Aust.* – 2018. – Vol. 209, № 4. – P. 147–148.

533. Sanchez, B. Electrical Impedance Myography and Its Applications in Neuromuscular Disorders / B. Sanchez, S. B. Rutkove // *Neurotherapeutics.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 107–118.

534. Sangare, M. Genetics of low spinal muscular atrophy carrier frequency in sub-Saharan Africa / M. Sangare, B. Hendrickson, H. A. Sango [et al.] // *Ann Neurol.* – 2014. – Vol. 75, № 4. – P. 525–532.

535. Schroth, M. K. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy / M. K. Schroth // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 123 (Supplement 4). – P. s245–s249.

536. Schmalbruch, H. Spinal muscular atrophy: present state / H. Schmalbruch, G. Haase // *Brain Pathol.* – 2001. – Vol. 11, № 2. – P. 231–247.

537. Schwager, S. Muscle weakness: differential diagnosis and assessment / S. Schwager, M. Hochuli, H. H. Jung // *Praxis (Bern 1994)*. – 2010. – Vol. 99, № 19. – P. 1121–1129.

538. Seamless Genetic Conversion of SMN2 to SMN1 via CRISPR/Cpf1 and Single-Stranded Oligodeoxynucleotides in Spinal Muscular Atrophy Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells / M. Zhou [et al.] // *Hum. Gene Ther.* – 2018. – Vol. 29, № 11. – P. 1252–1263.

539. Sendtner, M. Therapy development in spinal muscular atrophy / M. Sendtner // *Nat. Neurosci.* – 2010. – Vol. 13, № 7. – P. 795–799.

540. Serra-Juhe, C. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors / C. Serra-Juhe, F. Eduardo, E. F. Tizzano // *European Journal of Human Genetics*. – 2019. – Vol. 27. – P. 1774–1782.

541. Shababi, M. Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? / M. Shababi, C. L. Lorson, S. S. Rudnik-Schöneborn // *J. Anat.* – 2014. – Vol. 224, № 1. – P. 15–28.

542. Shorrock, H. K. Molecular Mechanisms Underlying Sensory-Motor Circuit Dysfunction in SMA / H. K. Shorrock, T. H. Gillingwater, E. J. N. Groen // *Front. Mol. Neurosci.* – 2019. – Vol. 12. – P. 59.

543. Singh, R. N. Mechanism of Splicing Regulation of Spinal Muscular Atrophy Genes / R. N. Singh, N. N. Singh // *Adv. Neurobiol.* – 2018. – Vol. 20. – P. 31–61.

544. Singh, R. N. More is needed to complement the available therapies of spinal muscular atrophy / R. N. Singh // *Future Med Chem.* – 2019. – Vol. 11, № 22. – P. 2873–2876.

545. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy / J. R. Mendell [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 18. – P. 1713–1722.

546. Sivo, S. Upper limb module in non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: 12 month changes / S. Sivo, E. Mazzone, L. Antonaci [et al.] // *Neuromuscul Disord.* – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 212–215.

547. Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: a 12month longitudinal study / E. Mazzone [et al.] // *Neuromuscul. Disord.* – 2013. – Vol. 23, № 8. – P. 624–628.

548. Skalsky, A. J. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases / A. J. Skalsky, C. M. McDonald // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 675–687.

549. SMART01. Multicenter cooperative and investigator initiated clinical trial using valproic acid in childhood onset spinal muscular atrophy. Date first recieved: July, 2014.

550. SMART02. Multicenter cooperative and investigator initiated clinical trial using valproic acid in childhood onset spinal muscular atrophy: Confirmatory Trial. Date first received: 2016 January.

551. SMN1 deletions among singaporean patients with spinal muscular atrophy / A. H. Lai [et al.] // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2005. – Vol. 34, № 1. – P. 73–77.

552. SMN1 gene copy number analyses for SMA healthy carriers in Italian population / A. Patitucci [et al.] // *J. Pediatr. Genet.* – 2012. – Vol. 1, № 2. – P. 99–102.

553. Social / economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain / J. López-Bastida [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 141.

554. Solov'ev, A. A. Spinal muscular atrophy carrier frequency in Ukraine // A. A. Solov'ev, N. V. Grishchenko, L. A. Livshits // *Genetika.* – 2013. – Vol. 49, № 9. – P. 1126–1128.

555. Spinal Muscular Atrophy and Common Therapeutic Advances / Qomi S. Bozorg, A. Asghari, A. Salmaninejad, M. Mojarad // *Fetal Pediatr Pathol.* – 2019. – Vol. 38, № 3. – P. 226–238.

556. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update / J. A. Markowitz [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2012. – Vol. 46, № 1. – P. 1–12.

557. Spinal muscular atrophy / A. D'Amico [et al.] // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2011. – Vol. 6. – P. 71.

558. Spinal muscular atrophy disease: a literature review for therapeutic strategies / M. Stavarachi [et al.] // *J. Med. Life.* – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 3–9.

559. Spinal muscular atrophy: antisense oligonucleotide therapy opens the door to an integrated therapeutic landscape / M. J. A. Wood [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2017. – Vol. 26, № 2. – P. 151–159.

560. Spinal muscular atrophy: an update on therapeutic progress / J. Seo [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1832, № 12. – P. 2180–2190.

561. Spinal muscular atrophy: clinical validation of a single-tube multiplex real time PCR assay for determination of SMN1 and SMN2 copy numbers / B. Maranda [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2012. – Vol. 45, № 1–2. – P. 88–91.

562. Spinal muscular atrophy: descriptive analysis of a case series / M. Pires [et al.] // *Acta Med. Port.* – 2011. – Vol. 24 (Supplement 2). – P. s95–s102.

563. Spinal muscular atrophy due to double gene conversion event / W. Maamouri [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2011. – Vol. 121, № 2. – P. 107–111.

564. Spinal muscular atrophy: frequent cause of congenital hypotonia in Morocco / A. Sbiti [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 2011. – Vol. 18, № 12. – P. 1261–1264.

565. Spinal muscular atrophy / J. Vitte [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2009. – Vol. 652. – P. 237–246.

566. Spinal Muscular Atrophy: More than a Disease of Motor Neurons? / L. A. Nash [et al.] // *Curr. Mol. Med.* – 2016. – Vol. 16, № 9. – P. 779–792.

567. Spinal muscular atrophy: Time for newborn screening? / K. Vill [et al.] // *Nervenarzt.* – 2017. – Vol. 88, № 12. – P. 1358–1366.

568. Spinal muscular atrophy type 1: avoidance of hospitalization by respiratory muscle support / G. Ottonello [et al.] // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2011. – Vol. 90, № 11. – P. 895–900.

569. Spinal muscular atrophy type III: trying to understand subtle functional change over time – a case report / S. Dunaway [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 2012. – Vol. 27, № 6. – P. 779–785.

570. Spinal muscular atrophy-type I with respiratory distress / S. Calderón-Rodríguez [et al.] // *Rev. Neurol.* – 2013. – Vol. 56, № 9. – P. 493–501.

571. Spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1: A multicenter retrospective study / A. Viguier [et al.] // *Neuromuscul. Disord.* – 2019. – Vol. 29, № 2. – P. 114–126.

572. Sproule, D. M. Therapeutic developments in spinal muscular atrophy / D. M. Sproule, P. Kaufmann // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 173–185.

573. Sproule, D. Interim safety, efficacy and achievement of developmental milestones in this phase 1, first-in-human study of the systemic delivery of AVXS-101, an AAV9-mediated gene therapy for children with spinal muscular atrophy (SMA) type 1 / D. Sproule, S. Al-Zaidy, R. Shell [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2016. – Vol. 80 (Supplement 20). – P. s368.

574. Stakeholder collaboration for spinal muscular atrophy therapy development / A. Aartsma-Rus [et al.] // *The Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 16, № 4. – P. 264.

575. Starner, C. I. Spinal Muscular Atrophy Therapies: ICER Grounds the Price to Value Conversation in Facts / C. I. Starner, P. P. Gleason // *J Manag Care Spec Pharm.* – 2019. – Vol. 25, № 12. – P. 1306–1308.

576. Stavarachi, M. Spinal muscular atrophy disease: a literature review for therapeutic strategies / M. Stavarachi, P. Apostol, M. Toma, D. Cimponeriu, L. Gavrila // *J. Med. Life.* – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 3–9.

577. Straver, D. C. Symptoms of activity-induced weakness in peripheral nervous system disorders / D. C. Straver, L. H. van den Berg, P. A. van Doorn, H. Franssen // *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2011. – Vol. 16, № 2. – P. 108–112.

578. Straub, V. TREAT-NMD workshop: pattern recognition in genetic muscle diseases using muscle MRI: 25-26 February 2011, Rome, Italy / V. Straub, P. G. Carlier, E. Mercuri // *Neuromuscul Disord.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. s42–s53.

579. Strehle, E. M. Long-term management of children with neuromuscular disorders / E. M. Strehle // *J. Pediatr. (Rio J.)*. – 2009. – Vol. 85, № 5. – P. 379–384.

580. Srivastava, G. Spinal muscular dystrophy – a revisit of the diagnosis and treatment modalities / G. Srivastava, P. Srivastava // *Int. J. Neurosci.* – 2019. – Vol. 4. – P. 1–16.

581. Studies on the molecular diagnosis and prenatal diagnosis of the spinal muscular atrophy carriers by multiplex ligation-dependent probe / H. Zhu [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2010. – Vol. 27, № 1. – P. 38–41.

582. Study of SMN gene in Chinese children with spinal muscular atrophy / W. L. Liu [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2010. – Vol. 12, № 7. – P. 539–543.

583. Subtle mutation detection of SMN1 gene in Chinese spinal muscular atrophy patients: implication of molecular diagnostic procedure for SMN1 gene mutations / J. L. Bai [et al.] // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* – 2014. – Vol. 18, № 8. – P. 546–551.

584. Sugarman, E. A. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of > 72,400 specimens / E. A. Sugarman, N. Nagan, H. Zhu [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2012. – Vol. 20, № 1. – P. 27–32.

585. Sumner, C. J. Therapeutics development for spinal muscular atrophy / C. J. Sumner // *NeuroRx.* – 2006. – Vol. 3, № 2. – P. 235–245.

586. SUNFISH, NCT02908685. A Two-Part Seamless, Multi-Center Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients. Date first recieved: September 19, 2016.

587. Survival analysis of spinal muscular atrophy type I / H. B. Park [et al.] // *Korean J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 53, № 11. – P. 965–970.

588. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1 / O. Dabbous [et al.] // *Adv. Ther.* – 2019. – Vol. 36, № 5. – P. 1164–1176.

589. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1 / C. Gregoret [et al.] // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131. – P. e1509–e1514.

590. Swoboda, K. J. Seize the day: Newborn screening for SMA / K. J. Swoboda // *Am. J. Med. Gene. A.* – 2010. – Vol. 152A, № 7. – P. 1605–1607.

591. Symptom management and psychological support for families are the cornerstones of end-of-life care for children with spinal muscular atrophy type 1 / C. Di Pede [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2018. – Vol. 107, № 1. – P. 140–144.

592. Synaptic defects in type I spinal muscular atrophy in human development / R. Martínez-Hernández [et al.] // *J. Pathol.* – 2013. – Vol. 229, № 1. – P. 49–61.

593. Tarnopolsky, M. Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease / M. Tarnopolsky, J. Martin // *Neurology.* – 1999. – Vol. 52, № 4. – P. 854–857.

594. Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing / T. W. Prior [et al.] // *Genet. Med.* – 2011. – Vol. 13, № 7. – P. 686–694.

595. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability / A. M. Glanzman [et al.] // *Neuromuscul. Disord.* – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 155–161.

596. The effect of diet on the protective action of D156844 observed in spinal muscular atrophy mice / M. E. Butchbach [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2014. – Vol. 256. – P. 1–6.

597. The effect of two different aerobic training modalities in a child with spinal muscular atrophy type II: a case report. / N. Bulut, B. N. Yardimci, E. Ayvat, O. T. Aran // *J. Exerc. Rehabil.* – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. 322–326.

598. The Effectiveness and Value of Treatments for Spinal Muscular Atrophy / S. D. Pearson, P. Thokala, M. Stevenson, D. Rind // *J. Manag. Care Spec. Pharm.* – 2019. – Vol. 25, № 12. – P. 1300–1306.

599. The gene copy ratios of SMN1/SMN2 in Japanese carriers with type I spinal muscular atrophy / T. Diep Tran [et al.] // *Brain Dev.* – 2001. – Vol. 23, № 5. – P. 321–326.

600. The motor neuron response to SMN1 deficiency in spinal muscular atrophy / P. B. Kang [et al.] // *Nerve.* 2014. – Vol. 49, № 5. – P. 636–644.

601. The NAD (+) precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity / C. Cantó, R. H. Houtkooper, E. Pirinen [et al.] // *Cell Metab.* – 2012. – Vol. 15, № 6. – P. 838–847.

602. The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: a study of 237 patients / X. Ge [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 471–477.

603. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing / Y. Feng [et al.] // *Genet. Med.* – 2017. – Vol. 19. – P. 936–944.

604. The PedsQL in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Neuromuscular Module / S. Tisdale, L. Pellizzoni // *J. Neurosci.* – 2015. – Vol. 35, № 23. – P. 8691–8700.

605. The use of magnetically controlled growing rod device for pediatric scoliosis / N. Figueiredo [et al.] // *Neurosciences (Riyadh)*. – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 17–25.

606. Thiamine Deprivation Produces a Liver ATP Deficit and Metabolic and Genomic Effects in Mice: Findings Are Parallel to Those of Biotin Deficiency and Have Implications for Energy Disorders / Alain de J. Hernandez-Vazquez [et al.] // *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. – 2017. – Vol. 9, № 5–6. – P. 287–299.

607. Tisdale, S. Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy / S. Tisdale, L. Pellizzoni // *J Neurosci.* – 2015. – Vol. 35, № 23. – P. 8691–8700.

608. Tiziano, F. D. Clinical and molecular cross-sectional study of a cohort of adult type III spinal muscular atrophy patients: clues from a biomarker study / F. D. Tiziano, R. Lomastro, L. Di Pietro [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2013. – Vol 21, № 6. – P. 630–636.

609. Tizzano, E. F. Advanced therapies in rare diseases: the example of spinal muscular atrophy / E. F. Tizzano // *Med. Clin. (Barc)*. – 2018. – Vol. 151, № 7. – P. 275–277.

610. Tizzano, E. Molecular basis of spinal muscular atrophy: the SMN gene / E. Tizzano, M. Baiget // *Neurologia*. – 2000. – Vol. 15, № 9. – P. 393–400.

611. Tizzano, E. F. Prenatal aspects in spinal muscular atrophy: From early detection to early presymptomatic intervention / E. F. Tizzano, D. Zafeiriou // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2018. – Vol. 22, № 6. – P. 944–950.

612. Tizzano, E. F. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials / E. F. Tizzano, R. S. Finkel // *Neuromuscul. Disord.* – 2017. – Vol. 27, № 10. – P. 883–889.

613. Tizzano, E. Spinal muscular atrophy during human development: where are the early pathogenic findings? / E. Tizzano // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2009. – Vol. 652. – P. 225–235.

614. Tobert, D. G. Strategies for treating scoliosis in children with spinal muscular atrophy / D. G. Tobert, M. G. Vitale // *Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ)*. – 2013. – Vol. 42, № 11. – P. e99–e103.

615. Towards harmonisation of outcome measures for DMD and SMA within TREAT-NMD / E. Mercuri [et al.] // *Neuromuscular disorders*. – 2008. – Vol. 18, № 11. – P. 894–903.

616. Training improves oxidative capacity, but not function, in spinal muscular atrophy type III / K. L. Madsen [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2015. – Vol. 52, № 2. – P. 240–244.

617. Translation and validation of the Egen Klassifikation scale for the Spanish population: functional assessment for non-ambulatory individuals with Duchenne's muscular dystrophy and spinal muscular atrophy / J. Fagoaga [et al.] // *Rev. Neurol.* – 2013. – Vol. 56, № 11. – P. 555–561.

618. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening / J. Glascock [et al.] // *J. Neuromuscul. Dis.* – 2018. – Vol. 5, № 2. – P. 145–158.

619. Treatment and complications in flaccid neuromuscular scoliosis (Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy) with posterior-only pedicle screw instrumentation / H. N. Modi [et al.] // *Eur. Spine. J.* – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 384–393.

620. Treatment evaluation in patients with 5q-associated spinal muscular atrophy: Real-world experience / M. C. Walter [et al.] // *Nervenarzt*. – 2019. – Vol. 90, № 4. – P. 343–351.

621. TRPV4 mutations in children with congenital distal spinal muscular atrophy / C. Fiorillo [et al.] // *Neurogenetics*. – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 195–203.

622. Two cases of Werdnig-Hofmann disease / Y. Palmer-Morales [et al.] // *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* – 2010. – Vol. 48, № 3. – P. 317–319.

623. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy / R. Finkel [et al.] // *Neuromuscular Disorders.* – 2015. – Vol. 25, № 7. – P. 593–602.

624. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients / S. Grotto [et al.] // *J. Neuromuscul. Dis.* – 2016. – Vol. 3, № 4. – P. 487–495.

625. Type 0 Spinal Muscular Atrophy in rare association with congenital Contracture and generalized osteopenia / A. Singh [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 105–108.

626. Urtizberea, J. A. SMA in France, how many patients? / J. A. Urtizberea, F. Daidj, le réseau Filnemus // *Med. Sci. (Paris).* – 2018. – Vol. 34, № 2. – P. 32–34.

627. Uzunalli, G. Effects of flavonoid quercetin on survival of motor neuron gene expression / G. Uzunalli, G. Bora-Tatar, D. Dayangac-Erden, H. Erdem-Yurter // *Cell Biol Int.* – 2015. – Vol. 39, № 3. – P. 350–354.

628. Vaidya, S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review / S. Vaidya, S. Boes // *Qual. Life Res.* – 2018. – Vol. 27, № 12. – P. 3087–3094.

629. Valencia, B. Eighteen Years with Spinal Muscular Atrophy (SMA) Type 1 / B. Valencia, J. R. Bach // *Tanaffos.* – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 70–73.

630. Valetdinova, K. R. Methods for Correction of the Single-Nucleotide Substitution c.840C > T in Exon 7 of the SMN2 Gene / K. R. Valetdinova, V. S. Ovechkina, S. M. Zakian // *Biochemistry (Mosc).* – 2019. – Vol. 84, № 9. – P. 1074–1084.

631. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) / A. M. Glanzman [et al.] // *Pediatr. Phys. Ther.* – 2011. – Vol. 23, № 4. – P. 322–326.

632. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III / A. M. Glanzman [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 2011. – Vol. 26, № 12. – P. 1499–1507.

633. Value of preoperative pulmonary function test in flaccid neuromuscular scoliosis surgery / H. S. Chong [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2011. – Vol. 36, № 21. – P. e1391–e1394.

634. Van Alstyne, M. Advances in modeling and treating spinal muscular atrophy / M. Van Alstyne, L. Pellizzoni // *Curr. Opin. Neurol.* – 2016. – Vol. 29, № 5. – P. 549–556.

635. Van Bruggen, H. W. Impaired mandibular function in spinal muscular atrophy type II: need for early recognition / H. W. van Bruggen, L. van den Engel-Hoek, W. L. van der Pol, A. de Wijer [et al.] // *J Child Neurol.* – 2011. – Vol. 26, № 11. – P. 1392–1396.

636. Van Bruggen, H. W. Mandibular dysfunction as a reflection of bulbar involvement in SMA type 2 and 3 / H. W. van Bruggen, R. I. Wadman, E. M. Bronkhorst [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 86, № 6. – P. 552–559.

637. Van den Engel-Hoek, L. Children with central and peripheral neurologic disorders have distinguishable patterns of dysphagia on videofluoroscopic swallow study / L. van den Engel-Hoek, C. E. Erasmus, K. C. van Hulst [et al.] // *J Child Neurol.* – 2014. – Vol. 29, № 5. – P. 646–653.

638. Van Meerbeke, J. P. Progress and promise: the current status of spinal muscular atrophy therapeutics / J. P. Van Meerbeke, C. J. Sumner // *Discov. Med.* – 2011. – Vol. 12, № 65. – P. 291–305.

639. Vanasse, M. Medical and psychosocial considerations in rehabilitation care of childhood neuromuscular diseases / M. Vanasse, H. Paré, R. Zeller // *Handb. Clin. Neurol.* – 2013. – Vol. 113. – P. 1491–1495.

640. Verhaart, I. E. C. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review / I. E. C. Verhaart, A. Robertson, I. J. Wilson [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 124.

641. Verhulst, S. Influence of Body Mass Index and Prealbumin Levels on Lung Function in Patients With Spinal Muscular Atrophy: A Pilot Study / S. Verhulst, J. Haan, M. Toussaint // *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 137–138.

642. Vill, K. One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project / K. Vill, H. Kölbel, O. Schwartz [et al.] // J. Neuromuscul. Dis. – 2019. – Vol. 6, № 4. – P. 503–515.
643. Viollet, L. Spinal muscular atrophies / L. Viollet, J. Melki // Handb. Clin. Neurol. – 2013. – Vol. 113. – P. 1395–1411.
644. Vitamin B12 sources and microbial interaction / F. Watanabe, T. Bito // Experimental Biology and Medicine. – 2018. – Vol. 243, № 2. – P. 148–158.
645. Wadman, R. I. Association of motor milestones and SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0–4 / R. I. Wadman, M. Stam, M. Gijzen [et al.] // Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry. – 2017. – Vol. 88, № 4. – P. 365–367.
646. Wadman, R. I. Bulbar muscle MRI changes in patients with SMA with reduced mouth opening and dysphagia / R. I. Wadman, H. W. van Bruggen, T. D. Witkamp [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 83, № 12. – P. 1060–1066.
647. Wadman, R. I. Dysfunction of the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy types 2 and 3 / R. I. Wadman, A. F. Vrancken, L. H. van den Berg, W. L. van der Pol // Neurology. – 2012. – Vol. 79, № 20. – P. 2050–2055.
648. Waldrop, M. A. Current Treatment Options in Neurology-SMA Therapeutics. / M. A. Waldrop, S. J. Kolb // Curr Treat Options Neurol. – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 25.
649. Walter, M. C. Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A double-blind, placebocontrolled clinical study / M. C. Walter, H. Lochmuller, P. Reilich [et al.] // Neurology. – 2000. – Vol. 54, № 9. – P. 1848–1850.
650. Watanabe, F. Vitamin B12 sources and bioavailability / F. Watanabe // Experimental Biology and Medicine. – 2007. – Vol. 232, № 10. – P. 1266–1274.
651. Werlauff, U. Change in muscle strength over time in spinal muscular atrophy types 2 and 3. A long-term follow-up study / U. Werlauff, J. Vissing, B. F. Steffensen // Neuromuscul Disord. – 2012. – Vol. 22, № 12. – P. 1069–1074.
652. Werlauff, U. Fatigue in patients with spinal muscular atrophy type II and congenital myopathies: evaluation of the fatigue severity scale / U. Werlauff, A. Hojberg, R. Firla-Holme, B. F. Steffensen, J. Vissing // Qual Life Res. – 2014. – Vol. 23, № 5. – P. 1479–1488.

653. Werlauff, U. The applicability of four clinical methods to evaluate arm and hand function in all stages of spinal muscular atrophy type II / U. Werlauff, B. Fynbo Steffensen // *Disabil. Rehabil.* – 2014. – Vol. 36, № 25. – P. 2120–2126.

654. Wertz, M. H. Developing therapies for spinal muscular atrophy / M. H. Wertz, M. Sahin // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2016. – Vol. 1366, № 1. – P. 5–10.

655. Wee, C. D. The genetics of spinal muscular atrophies / C. D. Wee, L. Kong, C. J. Sumner // *Curr. Opin. Neurol.* – 2010. – Vol. 23, № 5. – P. 450–458.

656. Wirth, B. How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches / B. Wirth, L. Garbes, M. Riessland // *Curr Opin Genet Dev.* – 2013. – Vol. 23, № 3. – P. 330–338.

657. Wirth, B. Moving towards treatments for spinal muscular atrophy: hopes and limits / B. Wirth // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 353–6.

658. Wirth, B. Spinal muscular atrophy: state-of-the-art and therapeutic perspectives / B. Wirth // *Amyotroph. Lateral. Scler Other Motor Neuron Disord.* – 2002. – Vol. 3, № 2. – P. 87–95.

659. Wishart, T. M. Dysregulation of ubiquitin homeostasis and beta-catenin signaling promote spinal muscular atrophy / T. M. Wishart, C. A. Mutsaers, M. Riessland [et al.] // *J Clin Invest.* – 2014. – Vol. 124, № 4. – P. 1821–1834.

660. Woll, M. G. Discovery and Optimization of Small Molecule Splicing Modifiers of Survival Motor Neuron 2 as a Treatment for Spinal Muscular Atrophy / M. G. Woll, H. Qi, A. Turpoff [et al.] // *J Med Chem.* – 2016. – Vol. 59, № 13. – P. 6070–6085.

661. Wu, J. S. Assessing spinal muscular atrophy with quantitative ultrasound / J. S. Wu, B. T. Darras, S. B. Rutkove // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75, № 6. – P. 526–531.

662. Yang, L. Sanger sequencing for the diagnosis of spinal muscular atrophy patients with survival motor neuron gene 1 compound heterozygous mutation / L. Yang, Y. Y. Cao, Y. J. Qu [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2017. – Vol. 97, № 6. – P. 418–423.

663. Yener, I. H. Transcript levels of plastin 3 and neuritin 1 modifier genes in spinal muscular atrophy siblings / I. H. Yener, H. Topaloglu, S. Erdem-Ozdamar, D. Dayangac-Erden // *Pediatr Int.* – 2017. – Vol. 59, № 1. – P. 53–56.

664. Yuan, P. Clinical characteristics of three subtypes of spinal muscular atrophy in children / P. Yuan, L. Jiang // *Brain Dev.* – 2015. – Vol. 37, № 5. – P. 537–541.

665. Zanetta, C. Molecular therapeutic strategies for spinal muscular atrophies: current and future clinical trials / C. Zanetta, M. Nizzardo, C. Simone [et al.] // *Clin. Ther.* – 2014. – Vol. 36, № 1. – P. 128–140.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Таблица А.1 – Шкала CHOP INTEND (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, 2010) [223, 472, 595, 631]

Оцениваемые моторные навыки	Положение	Тестирование	Функциональные возможности	Баллы
1	2	3	4	5
1.Спонтанные движения (верхние конечности)	Лежа	Наблюдение на протяжении теста: спонтанные движения конечностей или реакция ребенка в ответ на раздражение	Движения на уровне плечевых суставов (поднимает локоть относительно плоскости поверхности)	4
			Движения на уровне локтевых суставов (поднимает ладонь и предплечье относительно плоскости поверхности)	3
			Движения на уровне лучезапястных суставов	2
			Движения на уровне пальцев	1
			Движения в конечностях отсутствуют	0
2.Спонтанные движения (нижние конечности)	Лежа	Наблюдение на протяжении теста: спонтанные движения конечностей или реакция ребенка в ответ на раздражение	Движения на уровне бедер (поднимает ступни и колени относительно плоскости поверхности)	4
			Аддукция бедер / поворот бедра внутрь (поднимает колени относительно плоскости поверхности)	3
			Движения на уровне голеностопного сустава	2
			Движения в конечностях отсутствуют	1

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
3.Хватательная функция	Лежа	Оценка хватательного рефлекса: вкладывается палец исследуемого в ладонь ребенка и производится тракция за руки. Может применяться игрушка для детей постарше	Хватательный рефлекс с положительной тракцией и подъемом плечевого пояса относительно плоскости поверхности	4
			Хватательный рефлекс с подъемом локтей относительно плоскости поверхности	3
			Хватательный рефлекс с подъемом предплечий относительно плоскости поверхности	2
			Хватательный рефлекс с отрицательной тракцией	1
			Хватательный рефлекс отсутствует	0
4.Движения головы относительно срединной линии при зрительной стимуляции	Лежа на спине, голова по срединной линии	Повороты головы относительно срединной линии в течение 5 секунд и более при зрительной стимуляции (игрушки)	Активные повороты головы относительно срединной линии в полном объеме	4
			Амплитуда активных поворотов головы ограничена относительно срединной линии	3
			Активные повороты головы по срединной линии 5 и более секунд	2
			Активные повороты головы до 5 секунд	1
			Активные повороты невозможны	0

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
5. Приведение бедер	Лежа, не завернутый в пеленку	Бедра согнуты, приведены. Стопы находятся параллельно и на небольшом расстоянии друг от друга, колени не соприкасаются	Удерживает колени относительно плоскости поверхности более 5 секунд и поднимает стопы относительно поверхности	4
			Удерживает колени относительно плоскости поверхности от 1 до 5 секунд	2
			Не способен удержать колени	0
6. Движение: установка нижних конечностей	Лежа (руки расположены вдоль туловища)	Ноги согнуты в тазобедренных и коленных суставах, приведены к срединной линии. Выполняется тракция за руки до достижения угла в 45 градусов, фиксируется положение, возвращается в исходное положение	Голова подтягивается вслед за руками и находится на одной линии с верхней частью туловища	4
			Туловище, таз, ноги подтягиваются за руками, голова запрокинута, сопротивление разгибанию рук достаточное	3
			Туловище, таз, ноги подтягиваются за руками, голова запрокинута, сопротивление разгибанию рук снижено	2
			Туловище, таз, ноги поднимаются за руками, голова запрокинута, руки остаются возле туловища	1
			Туловище, таз пассивно поднимаются	0

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
7. Движение: установка верхних конечностей	Лежа (руки расположены по бокам туловища)	Выполняется тракция за руки с удержанием и фиксацией в плечах и последующим возвращением в исходное положение. Если таз следует за туловищем, прием продолжается	Голова ребенка сгибается и подтягивается к рукам	4
			Наклон туловища вперед, голова к рукам не подтягивается	3
			Наклон туловища в сторону, ноги и таз подтягиваются за руками	2
			Голова запрокинута, туловище поднимается относительно поверхности	1
			Голова запрокинута, тело пассивно отстает от конечностей или плечи поднимаются без сопротивления	0
8. Плечо, локтевое сгибание и отведение в горизонталь- ной плоскости	Поднятие конечности на 30 градусов	Для протягивания руки предложить ребенку игрушку	Без затруднений осуществляет движения плечом	4
			Сгибает плечо под 45 градусов, без возможности движений конечности против силы тяжести	3
			Сгибает в локте после отведения конечности от туловища	2
			Может отвести конечности от туловища	1
			Отсутствуют движения	0

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
9. Сгибание плеча и локтя	Самостоятельное сидение с контролем головы	Стимулирование и наблюдение за движениями в верхних конечностях у ребенка	Отведение или сгибание плечей на 60 градусов	4
			Отведение или сгибание плечей на 30 градусов	3
			Незначительное сгибание или отведение плечей	2
			Сгибание локтей	1
			Отсутствие движений в конечностях	0
10. Сгибание в колене	Самостоятельное сидение с выпрямленными ногами	Стимулирование щекотанием подошвы стоп	Сгибание в колене на 45 и более градусов	4
			Сгибание в колене от 10 до 45 градусов	2
			Незначительное сгибание в колене	1
			Отсутствие сгибания в колене	0
11. Сгибание бедра и тыльное сгибание стоп	Ребенок лежит на животе	Стимуляция / раздражение стоп	Сгибание бедер или коленей более 30 градусов	4
			Незначительное сгибание коленей или бедер	2
			Осуществление движений в голеностопных суставах	1
			Отсутствие движений в бедрах, коленях и голеностопных суставах	0

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
12. Контроль головы	Ребенок в положении сидя	Ребенок сидит, производится поддержка рукой плечей младенца	Длительная вертикальная установка головы по срединной линии	4
			Вертикальная установка головы более 15 секунд (на счет 2)	3
			Может удерживать голову более 5 секунд со сгибанием или разгибанием шеи в 30 градусов	2
			Активные движения головой в течение 15 секунд	1
			Отсутствие движение головой	0
13. Сгибание локтей в сочетании с тестом пункта 14	Лежит в свободной позе	Тракция за руки: подтянуть за руки туловище младенца под углом 45 градусов с приподниманием головы от поверхности	Сгибание локтей	4
			Сокращение бицепсов со сгибанием локтей	2
			Отсутствие сокращения бицепсов	0
14. Сгибание шеи в сочетании с тестом пункта 13	Лежит на животе	Тракция за руки: удержание туловища младенца под углом 45 градусов с приподниманием головы от поверхности	Голова приподнимается от поверхности кровати	4
			Сокращение мышц плечевого пояса и шеи	2
			Отсутствие сокращений мышц плечевого пояса и шеи	0

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
15. Верхний рефлекс Ландау	Положение на животе	Должно произойти разгибание спины, шеи и рук назад. Ребенок должен быть способен находиться в этом положении 1–2 минуты	Уверенное стойкое разгибание шеи, спины назад	4
			Частичное разгибание шеи и спины назад	2
			Отсутствие разгибания шеи и спины	0
16. Рефлекс Галанта	Положение на животе	При штриховом раздражении вдоль позвоночника новорожденный изгибает спину, образуется дуга, открытая в сторону раздражителя	Спина изгибается дугой, нога разгибается со стороны раздражителя	4
			Сокращение паравертебральных мышц	2
			Отсутствие сокращения мышц	0

Таблица Б.1 – Шкала оценки степени двигательных нарушений по ВОЗ [221, 237]

Тестирование двигательных нарушений	
<p>1. Сидение без поддержки:</p> <p>Ребенок сидит вертикально с поднятой головой не менее 10 секунд. Ребенок не использует руки или ладони, чтобы сбалансировать тело или удержать положение.</p>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
<p>2. Ползание на руках и коленях:</p> <p>Ребенок двигается вперед или назад попеременно на руках и коленях. Живот не соприкасается с опорной поверхностью. Есть непрерывное и последовательное движение по крайней мере 3 раза подряд.</p>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
<p>3. Стояние с посторонней помощью:</p> <p>Ребенок стоит в вертикальном положении на обеих ногах, держась обеими руками за устойчивый предмет (например, мебель), не опираясь на него. Тело не касается устойчивого объекта, а ноги поддерживают большую часть веса тела. Таким образом, ребенок стоит с помощью / с опорой не менее 10 секунд.</p>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
<p>4. Ходьба с посторонней помощью:</p> <p>Ребенок находится в вертикальном положении с прямой спиной. Ребенок делает шаги в сторону или вперед, держась одной или двумя руками за устойчивый предмет (например, мебель). Одна нога движется вперед, а другая поддерживает часть веса тела. Таким образом ребенок делает как минимум 5 шагов.</p>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
<p>5. Самостоятельное стояние:</p> <p>Ребенок стоит в вертикальном положении на обеих ногах (не на пальцах ног / не на цыпочках) с прямой спиной. Ноги в достаточной степени контролируют вес тела ребенка. Нет контакта с человеком или объектом. Ребенок стоит самостоятельно не менее 10 секунд.</p>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
<p>6. Самостоятельная ходьба:</p> <p>Ребенок делает по крайней мере 5 шагов самостоятельно в вертикальном положении с прямой спиной. Одна нога движется вперед, а другая поддерживает большую часть веса тела. Нет контакта с человеком или объектом.</p>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Количество баллов:	

Таблица В.1 – Шкала RULM (вводная часть тестирования) [398, 604, 553]

0	1	2	3	4	5	6
Отсут- ствие полезной функции рук	Может держаться каран- даш или поднять монету	Может поднести 1 или 2 руки ко рту, но не может поднять ко рту стаканчик с 200- граммо- вым грузом	Может поднести ко рту пластико- вый стаканчик с 200- граммо- вым грузом двумя руками	Может одновре- менно поднять обе руки до уровня плеч. Рука согнута или разогнута в локте	Может одновре- менно поднять обе руки над головой	Может отвести в стороны руки и соеди- нить ладони над головой

Таблица В.2 – Шкала RULM (основная часть тестирования) [398, 604, 553]

№ п/п	Описание	0	1	2	Баллы	
					п	л
1	2	3	4	5	6	
1	Перемещение рук с коленей на стол	Не может переместить на стол ни одну из рук	Полностью перемещает одну руку на стол	Полностью перемещает обе руки на стол		
2	Способность начертить путь без остановки, не отрывая карандаш от бумаги	Не может удерживать карандаш в руке или сделать отметку на бумаге	Может начертить путь, но с остановкой или отрывая карандаш от бумаги	Может начертить путь без остановок или не отрывая карандаш от бумаги		
3	Способность собирать монеты	Не может поднять ни одну монету	Может поднять одну монету	Может поднять и удерживать в руке две монеты		
4	Помещение монеты в стаканчик: - на столе горизонтально; - на уровне плеча вертикально	Не может положить. Стаканчик при этом помещают на стол на расстоянии вытянутой руки	Может положить монету в стаканчик, расположенный на столе	Может положить монету в стаканчик, размещенный на уровне плеча		
5	Способность потянуться вбок и достать монету. Способность поднять кисть на уровень плеча и выше	Не может поднять кисть на уровень плеча	Поднимает кисть на уровень плеча, рука может быть согнута или разогнута в локтевом суставе	Поднимает кисть выше уровня плеч, локоть при этом поднят как минимум до уровня глаз		

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	
6	Включение светильника одной рукой	Не может включить светильник одной рукой	Может зажечь светильник на мгновение нажатием пальцев и / или большим пальцем одной руки. Локоть не может быть выше запястья	Может включить светильник нажатием пальцев и / или большим пальцем одной руки. Локоть не может быть выше запястья		
7	Разрывание бумаги	Не может разорвать лист бумаги, сложенный вдвое	Разрывает лист бумаги, сложенный вдвое, начиная со сложенного края	Разрывает лист бумаги, сложенный вчетверо, начиная со сложенного края		
8	Открывание крышки контейнера	Не способен открыть	Открывает контейнер, расположенный на столе, или прижав его к себе			
9	Способность поднести ко рту стаканчик с грузом массой 200 г	Не может поднести стаканчик ко рту	Может поднести ко рту стаканчик с грузом 200 г двумя руками	Может поднести ко рту стаканчик с грузом 200 г одной рукой		

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	
10	Подъем груза и перемещение его из одного круга в другой, удерживая на весу	Невыполнимо	Может переместить груз массой 200 г по поверхности стола	Может переместить груз массой 200 г, подняв его		
11	Подъем груза и перемещение его из одного круга в другой, удерживая на весу.	Невыполнимо	Может переместить груз массой 500 г по поверхности стола	Может переместить груз массой 500 г, подняв его		
12	Подъем груза и перемещение его: - из одного круга в другой, удерживая на весу; - между кругами, расположенными по диагонали; - через среднюю линию из центрального круга во внешний круг, находящийся на противоположной стороне	Невыполнимо	Может переместить груз массой 200 г по поверхности стола	Может переместить груз массой 200 г, подняв его		
13	Перемещение мешочка с песком массой 500 г с коленей на стол	Не может переместить груз на стол двумя руками	Может переместить груз на стол двумя руками	Может поднять груз на уровень глаз двумя руками		

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
14	Подъем выпрямленных рук над головой – отведение плеча	Невыполнимо	Может поднять обе руки над головой одновременно, но только сгибая их в локтевых суставах (используя компенсацию)	Может отвести в стороны руки и описать руками полный круг, сведя ладони над головой	
15	Подъем груза массой 500 г выше уровня плеч – отведение плеча	Не может поднять груз массой 500 г даже с компенсацией	Может поднять груз массой 500 г с компенсацией	Может поднять груз массой 500 г без компенсации	
16	Подъем груза массой 1 кг выше уровня плеч – отведение плеча	Не может поднять груз массой 1 кг даже с компенсацией	Может поднять груз массой 1 кг с компенсацией	Может поднять груз массой 1 кг без компенсации	
17	Подъем кисти выше уровня плеч – сгибание плеча	Невыполнимо	Выполнимо с компенсацией	Выполнимо без компенсации	
18	Подъем груза массой 500 г выше уровня плеч – отведение плеча	Не может поднять груз массой 500 г даже с компенсацией	Может поднять груз массой 500 г с компенсацией	Может поднять груз массой 500 г без компенсации	
19	Подъем груза массой 1 кг выше уровня плеч – отведение плеча	Не может поднять груз массой 1 кг даже с компенсацией	Может поднять груз массой 1 кг с компенсацией	Может поднять груз массой 1 кг без компенсации	
ИТОГО:					

Таблица Г.1 – Международная шкала оценки функциональных возможностей Хаммерсмит (RHS) [89, 324]

Положе ние	Тест	Инструкция	2	1	0
1	2	3	4	5	6
Сидение	1. Сидение у опоры (без посторонней помощи)	Может ли пациент сидеть у опоры без помощи рук до счета 3?	Сидит без поддержки рук: ноги скрещены или опущены вниз	Ребенок удерживает положение сидя, опираясь руками	Не может сидеть
	2. Поднесение руки к голове в положении сидя	Можете показать, как Вы подносите свою руку / руки к голове?	Возможность одновременного поднятия обеих рук к голове без наклона головы и туловища	Возможность поднести руку к голове без наклона головы и туловища <input type="checkbox"/> Правая <input type="checkbox"/> Левая	Использование компенсационных движений – сгибание / наклоны туловища <input type="checkbox"/> Невозможно поднести руку к голове
	3. Изменение позы из положения сидя в положение лежа	Можете ли Вы лечь из положения сидя?	Может лечь через положение лежа на боку	Способен лечь, перекачиваясь на бок или через положение лежа на животе	Не может выполнить задание

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
Положение лежа на спине	4. Аддукция ног в положении лежа на спине с согнутыми в коленях под 90° ногами. Отвести ногу пациента	Можете ли Вы привести ногу обратно к срединной линии тела и удерживать это положение до счета 3?	Способен привести ногу и вернуть в нейтральное положение	Сохраняет положение лежа на спине с согнутыми в коленях ногами до счета 3	Не может сохранить / достичь стартовой позиции
	5. Сгибание правого бедра в положении лежа на спине	Можете ли Вы максимально привести правое колено к груди?	Достигнуто полное сгибание бедра	Сгибание правого бедра и колена (не более 10 % доступного диапазона движения)	Не может сделать
	Присутствует сгибательная контрактура > 15°? Бедро Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Колено Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>				
	6. Сгибание левого бедра в положении лежа на спине	Можете ли Вы максимально привести левое колено к груди?	Достигнуто полное сгибание бедра	Сгибание левого бедра и колена (не более 10 % доступного диапазона движения)	Не может сделать
	Присутствует сгибательная контрактура > 15°? Бедро Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Колено Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>				
	7. Поднятие головы в положении лежа на спине	Можете ли Вы поднять голову, чтобы посмотреть на пальцы ног, держа руки сложенными/согнутыми до счета 3?	Может поднять голову посредством сгибания шеи и удерживает ее в этом положении до счета 3	Может поднимать голову с помощью компенсаторных движений на счет 3	Не может сделать

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
Перевороты	8. Переворот со спины на бок	Вы можете перевернуться на бок?		Способен перевернуться на бок	Не может перевернуться на бок
	9. Перевороты со спины на живот	Вы можете перевернуться со спины на живот без помощи рук?	Полностью переворачивается на живот, не опираясь на руки	Полностью переворачивается на живот с помощью рук	Не может перевернуться на живот. Не начинает или не заканчивает процесс
Положение лежа на животе	10. Поднятие головы в положении лежа на животе	Можете ли Вы поднять голову вверх, держа руки по бокам, и зафиксироваться в этом положении до счета 3?	Поднимает голову прямо вверх, руки внизу по бокам, задерживается до счета 3	Поднимает голову прямо вверх, руки впереди, задерживается до счета 3	Не может выполнить или держит голову меньше, чем до счета 3
	11. Лежа на животе; опора на предплечья	Можете ли вы опереться на предплечья и оставаться с поднятой головой до счета 3?	Достигает нужного положения и держит голову самостоятельно на счет 3	Удерживает нужное положение, поддерживая голову руками до счета 3	Не может выполнить или держится меньше, чем до счета 3
	12. Стоя на коленях с опорой на 4 точки	Можете стать, опираясь на свои руки и колени, и проползти?	Ползает, двигаясь на всех 4-х конечностях как минимум 2 раза подряд	Достигает положения стоя на коленях с опорой на 4 точки	Не может выполнить задание

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
Перевороты	13. Перевороты с живота на спину	Можете ли Вы перевернуться с живота на спину без помощи рук?	Полностью переворачивается на спину без помощи рук	Полностью переворачивается на спину, используя руки	Не может перевернуться на спину в любом направлении
Сидение	14. Из положения лежа в положение сидя	Можете ли Вы перейти из положения лежа (на спине) в положение сидя?	Может сесть из положения лежа на спине / лежа на боку, используя: <input type="checkbox"/> 1 руку <input type="checkbox"/> 2 руки	Может, используя вспомогательные приемы: <input type="checkbox"/> Переворачивается на живот; <input type="checkbox"/> Использует рывок / подтягивает к себе обе ноги	Не может
	15. Из положения сидя с опущенными вниз ногами в положение стоя с помощью опоры	Можете ли Вы встать со стульчика, держа руки сложенными/согнутыми?	В состоянии встать без использования рук (держа руки сложенными, ноги не двигаются)	Встает, используя вспомогательные приемы: Использует руки, опираясь на ноги / стул; наклоняется, чтоб лечь на живот	Не может
Стояние	16. Ходьба и стояние с опорой	Можете ли вы ходить, держась за мебель?	Ходьба с опорой до 5 шагов: <input type="checkbox"/> Вправо <input type="checkbox"/> Влево	Стоит с поддержкой до счета 3	Не может стоять с поддержкой
	17. Стояние	Можете ли Вы стоять, не держась за что-либо, до счета 3?	Стоит прямо, уверенно, без компенсаторных движений до счета 3	Стоит, но с некоторой степенью компенсации до счета 3	Не может стоять самостоятельно, нуждается в поддержке

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
Бег / ходьба	18. Ходьба	Можете ли Вы ходить без помощи или с помощью вспомогательных средств?	Проходит по крайней мере 5 шагов без чьей-либо помощи	Может сделать менее 5 шагов без чьей-либо помощи	Не может сделать
	19. Бег на 10 м	Можете ли Вы подойти максимально быстро по команде: «На старт! Внимание! Марш!»	Может бежать: с упором на полную стопу, отрывая ноги от пола	Ускоряет ходьбу, но всегда оставляет одну ногу на полу	Ходит без дополнительной скорости <input type="checkbox"/> Только со вспомогательными средствами <input type="checkbox"/> Не может
Стояние	20. Приседание вниз и подъем вверх	Вы можете сесть на корточки и снова встать?	Полностью присел (без использования рук) и поднялся вверх * (с / без использования рук), угол сгибания в коленя не менее 90°	Начинает приседание в обоих коленях (от 10° до < 90°) с контролируемым движением, +/- используя руки	Не может
	21. Из положения стоя сесть на пол	Можете ли Вы сесть на пол из положения стоя без помощи рук	Свободно садится без помощи рук	Садится с помощью рук	<input type="checkbox"/> Использует мебель <input type="checkbox"/> Не может
Стоя на коленях	22. Стояние на коленях	Можете ли Вы стоять на коленях до счета 10?	Удерживает заданное положение без помощи рук до счета 10	Удерживает заданное положение с помощью рук до счета 10	Не может

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
Стоя на коленях	23. Из положения стоя на коленях к стойке на одном колене – правое колено	Можете ли Вы выставить левую ногу без помощи рук и удерживать это положение до счета 10?	Способен достигать и удерживать положение без поддержки рук до счета 10	Удерживает положение стойки на одном колене с поддержкой одной рукой до счета 10. <input type="checkbox"/> с поддержкой <input type="checkbox"/> без поддержки	Не может
	24. Из положения стоя на коленях к стойке на одном колене – левое колено	Можете ли вы выставить правую ногу без помощи рук и удерживать это положение до счета 10?	Способен достигать и удерживать положение без поддержки рук до счета 10	Удерживает положение стойки на одном колене с поддержкой одной рукой до счета 10. <input type="checkbox"/> с поддержкой <input type="checkbox"/> без поддержки	Не может
Подъем с пола	25. Подъем с пола	Можете ли Вы подняться с пола, используя как можно меньшую поддержку и как можно быстрее? Встаньте как можно быстрее, когда будет дана команда «Марш!»	Достигает подъема с пола без рук (любой метод без поддержки)	Может подняться с пола, используя руки на полу и / или на теле	<input type="checkbox"/> Может подняться с пола с помощью мебели / с посторонней помощью <input type="checkbox"/> Не может подняться с пола любым способом

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
Стояние с упором на одну ногу	26. Стояние на одной ноге – на правой	Вы можете постоять на одной ноге – правой – до счета 3?	Способен непринужденно стоять (без фиксации / без опоры) до счета 3	Стоит, но либо на мгновение, либо нуждается в большей фиксации	Не может
	27. Стояние на одной ноге – на левой	Вы можете постоять на одной ноге – левой – до счета 3?	Способен непринужденно стоять (без фиксации / без опоры) до счета 3	Стоит, но либо на мгновение, либо нуждается в большей фиксации	Не может
	28. Подпрыгивание на правой ноге	Вы можете подпрыгнуть на правой ноге?		Четкий прыжок: отрывает переднюю часть стопы и пятки от пола	Не может
	29. Подпрыгивание на левой ноге	Вы можете подпрыгнуть на левой ноге?		Четкий прыжок: отрывает переднюю часть стопы и пятки от пола	Не может
Ступеньки	30. Подъем на 4 ступеньки	Вы можете подняться по ступенькам?	Самостоятельно (без опоры) поднимается по ступенькам	Подъем по ступенькам с опорой	Не может
	31. Спуск по 4 ступенькам	Вы можете спуститься по ступенькам?	Самостоятельно (без опоры) спускается по ступенькам	Спуск по ступенькам с опорой	Не может

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
Подъем / спуск с коробки	32. Подъем на коробку – правая нога	Вы можете стать на коробку, используя сначала правую ногу?	Лицом вперед, взбирается – поддержка не нужна	Поднимается боком или нуждается в поддержке	Не может
	33. Спуск с коробки – правая нога	Вы можете спуститься с коробки, используя сначала правую ногу?	Лицом вперед, спускается вниз, контролируя ногу, несущую вес. Поддержка не требуется	Спускается боком / спрыгивает или нуждается в поддержке	Не может
	34. Подъем на коробку – левая нога	Вы можете стать на коробку, используя сначала левую ногу?	Лицом вперед, взбирается – поддержка не нужна	Поднимается боком или нуждается в поддержке	Не может
	35. Спуск с коробки – левая нога	Вы можете спуститься с коробки, используя сначала левую ногу?	Лицом вперед, спускается вниз, контролируя ногу, несущую вес. Поддержка не требуется	Спускается боком / спрыгивает или нуждается в поддержке	Не может
Прыжки	36. Прыжки вперед – 30 см	Можете ли Вы прыгнуть вперед как можно дальше?	Прыгает вперед на 30 см и приземляется двумя ногами	Прыгает вперед менее чем на 30 см, приземляется на одну / две ноги	Не может осуществить прыжок вперед
Всего: (Максимально достижимая оценка – 69 баллов).					

Таблица Д.1 – Модифицированный вариант международной шкалы Хаммерсмит для пациентов СМА в возрасте от 1 года до 3 лет (MHS)

Тест	Инструкция	2	1	0
1	2	3	4	5
1. Сидение у опоры	Может ли пациент сидеть у опоры без помощи рук до счета 3?	Сидит без поддержки рук: ноги скрещены или опущены вниз	Ребенок удерживает положение сидя, опираясь руками: ноги скрещены или опущены вниз	Не может сидеть
2. Поднесение руки к голове в положении сидя	Можете показать мне, как Вы поднимаете руку / руки к голове?	Возможность одновременного поднятия обеих рук к голове без наклона головы и туловища	Возможность поднести руку к голове без наклона головы и туловища <input type="checkbox"/> Правая <input type="checkbox"/> Левая	Невозможно поднести руку к голове
3. Подъем кисти выше уровня плеч – Сгибание плеча	Одновременно поднять обе руки выше уровня плеч, рука согнута или разгнута в локте	Выполнимо без компенсации	Выполнимо с компенсацией	Невыполнимо
4. Подъем выпрямленных рук выше уровня головы	Отвести в стороны обе руки с разогнутыми локтями и свести ладони над головой	Может отвести в стороны обе руки и свести ладони над головой	Отводит в стороны руки (используя вспомогательный приемы), но не может свести ладони над головой	Невыполнимо

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
5. Поднятие головы в положении лежа на спине	Наклонить голову вперед, держа руки сложенными не менее 3 секунд	Может поднять и наклонить голову без помощи рук не менее 3 секунд	Может поднимать голову с помощью компенсаторных движений и удерживать ее не менее 3 секунд	Не может сделать
6. Переворот со спины на бок	Перевернуться на бок		Способен перевернуться на бок	Не может перевернуться на бок
7. Перевороты со спины на живот	Перевернуться со спины на живот без помощи рук	Переворачивается на живот, не опираясь на руки	Переворачивается на живот с помощью рук	Не может перевернуться на живот
8. Поднятие головы в положении лежа на животе	Поднять голову вверх, держа руки по бокам, с удержанием положения не менее 3 секунд	Поднимает голову прямо вверх, руки внизу по бокам, задерживается не менее 3 секунд	Поднимает голову прямо вверх, руки впереди, задерживается не менее 3 секунд	Не может выполнить задание
9. Лежа на животе; опора на предплечья	Опереться на предплечья и оставаться с поднятой головой не менее 3 секунд	Достигает нужного положения и удерживает голову не менее 3 секунд	Удерживает нужное положение, поддерживая голову руками не менее 3 секунд	Не может выполнить задание
10. Положение стоя на коленях с опорой на 4 точки	Опереться на руки и колени и проползти	Ползает, опираясь на руки и колени	Ползает на животе	Не может выполнить задание

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
11. Перевороты с живота на спину	Перевернуться с живота на спину без помощи рук	Переворачивается на спину без помощи рук	Переворачивается на спину, используя руки	Не может перевернуться на спину
12. Ходьба	Ходить с опорой / самостоятельно	Ходьба без опоры не менее 5 шагов	Ходьба с опорой / поддержкой за руки не менее 5 шагов	Отсутствие функции ходьбы
13. Стояние	Стоять с опорой / без опоры не менее 3 секунд	Стоит самостоятельно не менее 3 секунд	Стоит у опоры не менее 3 секунд	Отсутствие функции опоры
14. Подъем / спуск на коробку высотой 20 см	Встать / спуститься с коробки	Лицом вперед взбирается / спускается с поддержкой за руку	Поднимается / спускается боком или нуждается в поддержке за руки / подмышечные впадины	Не может
15. Стояние на коленях	Стоять на коленях не менее 10 секунд	Удерживает заданное положение без помощи рук не менее 10 секунд	Удерживает заданное положение при помощи рук не менее 10 секунд	Не может
Всего:				

МИНИСТЕРСТВО
НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«ЧЕЧЕНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Шерипова ул., 32, г. Грозный, 364024

Тел./факс 8(8712) 29-00-04

E-mail: mail@chesu.ru

ИНН/КПП-2020000570/201401001

ОГРН 1032001202903

01.03.2021 №

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»:

проректор по УР

профессор Н.У. Ярычев

СПРАВКА

о внедрении результатов диссертационного исследования

Название диссертационной работы:

«Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы саногенеза, стратегия терапии»

Автор исследования:

Шаймурзин Марк Рафисович, ассистент кафедры детской и общей неврологии факультета интернатуры и последиplomного образования ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Материалы для внедрения:

Значение сопутствующего миопатического и неврального поражения двигательных единиц в патогенезе двигательных нарушений спинальных мышечных атрофией. Влияние миопатического и невральное повреждение на особенности клинического течения, прогноз и результаты лечения. Роль неврогенного и миогенного поражения как триггера формирования костно-мышечных осложнений (контрактур и нейромышечного сколиоза). Персонализированные дифференцированные подходы долговременной терапии спинальных мышечных атрофий.

Форма внедрения:

Использование материалов в процессе обучения студентов, интернов и ординаторов. Составление учебно-методических материалов, при подготовке лекций и семинарских занятий.

Наименование учреждения, в котором внедрены материалы научно-исследовательской работы:

Кафедра госпитальной терапии с курсом неврологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»

Зав. кафедрой госпитальной терапии

с курсом неврологии, д.м.н., профессор



М.Г.Сайдулаева



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
РЕСПУБЛИКАНСКАЯ ДЕТСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

б. Шахтостроителей, 14, г. Донецк, 283052, тел./факс (062) 294-01-81
e-mail: rdkb@zdravdnr.ru Идентификационный код 51005876

25.02.21 № 01-22/185
На № _____ от _____

СПРАВКА

о внедрении результатов исследований диссертационной работы
Шаймурзина Марка Рафисовича на тему:
«Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы
саногенеза, стратегия терапии»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.11 — Нервные болезни

Разработанный способ персонализированной терапии на основе комплексной оценки результатов клинико-электронейромиографического мониторингирования позволяет верифицировать участие факторов неврогенного и миогенного поражения на формирование костно-мышечных осложнений, что дает возможность проводить патогенетически обоснованную дифференцированную терапию и лечебно-профилактические мероприятия, направленных на предупреждение развития осложнений, позволяя максимально сохранить двигательный потенциал у детей со спинальными мышечными атрофиями.

Источник информации:

1. Шаймурзин, М.Р. Спинальные мышечные атрофии: от современных возможностей к новой стратегии оказания помощи / М.Р. Шаймурзин, И.С. Луцкий // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 6. – С. 80-93.

2. Шаймурзин, М.Р. Роль электронейромиографии в формировании терапевтической стратегии у детей со спинальными мышечными атрофиями / М.Р. Шаймурзин, И.С. Луцкий, З.И. Яхьяева // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 176-184.

/Главный врач



Зав. неврологическим отделением для детей
с нарушением ЦНС и психики

С.Е. Марков

Л.М. Прохорова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ДЕТСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР Г.МАКЕЕВКИ

ДНР, 86125, г. Макеевка, ул. Менделеева, дом 33, тел./факс 22-32-46, 28-51-60.

Идентификационный код: 51005200. E-mail: dkc.makeevka@zdravdnr.ru

№ Д.О.Д. № 195
На № _____ от _____

СПРАВКА

о внедрении результатов исследований диссертационной работы
Шаймурзина Марка Рафисовича на тему:
«Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями:
механизмы саногенеза, стратегия терапии»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальности 14.01.11 – нервные болезни

Предложенный способ комплексной патогенетически направленной персонализированной терапии на основе оценки клинко-электронейромиографического мониторингирования позволил повысить качество лечения детей со спинальными мышечными атрофиями с учетом патофизиологических механизмов их развития на различных этапах течения развития заболевания и разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение формирования костно-мышечных осложнений.

Источник информации:

1. Шаймурзин М.Р. Спинальные мышечные атрофии: от современных возможностей к новой стратегии оказания помощи / М.Р.Шаймурзин, И.С.Луцкий // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 6. – С. 80-93.

2. Шаймурзин М.Р. Роль электронейромиографии в формировании терапевтической стратегии у детей со спинальными мышечными атрофиями / М.Р.Шаймурзин, И.С.Луцкий, З.И.Яхьяева // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 176-184

Главный врач

Зав. отделением



(Signature)

Л.А.Мальцева

(Signature)

И.А.Садеков



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ
Г. ДОНЕЦКА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ

пр. Ильича, 80а, г. Донецк, 283052. Тел.: 062-294-01-73, e-mail: rccndcp@gmail.com

19.02.2021 № 22-01/15

На № _____ от _____

СПРАВКА

о внедрении результатов исследований диссертационной работы
Шаймурзина Марка Рафисовича на тему:
«Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы
саногенеза, стратегия терапии»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.11 — Нервные болезни

Проблема спинальных мышечных атрофий имеет важное значение в современном обществе, включает в себя не только медицинский, но и социальный аспект. В этой связи, предложенный способ клинко-электронейромиографической диагностики на различных этапах развития заболевания и своевременное назначение дифференцированной персонифицированной терапии, включающей патогенетически направленное медикаментозное лечение и модифицированный способ немедикаментозной коррекции, направленный на разработку менее пораженных мышечных групп, в совокупности дало возможность повысить качество лечения, замедлить прогрессирование заболевания, максимально сохранить двигательный потенциал у детей со спинальными мышечными атрофиями.

Источник информации:

1. Шаймурзин, М.Р. Спинальные мышечные атрофии: от современных возможностей к новой стратегии оказания помощи / М.Р. Шаймурзин, И.С. Луцкий // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 6. – С. 80-93.
2. Шаймурзин, М.Р. Организация медико-социального сопровождения и диспансерного наблюдения больных со спинальными мышечными атрофиями (обзор литературы) / М.Р. Шаймурзин / Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2020. – Т. 5, № 3. – С. 144-153.


Директор

Зав. стационарным отделением



В. Чурилин

М. Фомичева

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 Тел.: +380(62)344-40-01 Email: contact@dnmu.ru	УТВЕРЖДАЮ проректор по учебной работе ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.ГОРЬКОГО», к.мед.н., доцент Р.В. Басий 02.03.2021г. 
---	---

СПРАВКА

о внедрении результатов диссертационного исследования

Название диссертационной работы:

«Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы саногенеза, стратегия терапии»

Автор исследования:

Шаймурзин Марк Рафисович, ассистент кафедры детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Материалы для внедрения:

Значение сопутствующего миопатического и невралгического поражения двигательных единиц в патогенезе двигательных нарушений спинальных мышечных атрофией. Влияние миопатического и невралгического повреждения на особенности клинического течения, прогноз и результаты лечения. Роль неврогенного и миогенного поражения как триггера формирования костно-мышечных осложнений (контрактур и нейромышечного сколиоза). Персонализированные дифференцированные подходы долговременной терапии спинальных мышечных атрофий.

Форма внедрения:

Использование материалов в процессе обучения интернов и ординаторов. Составление учебно-методических материалов, при подготовке лекций и семинарских занятий.


Наименование учреждения, в котором внедрены материалы научно-исследовательской работы:

Кафедра детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Зав. кафедрой детской и общей
 неврологии ФИПО,
 д.мед.н., доцент



И.С. Луцкий

<p>Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 Тел.: +380(62)344-40-01 Email: contact@dnmu.ru</p>	<p>УТВЕРЖДАЮ проректор по учебной работе ГОО ВПО ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.ГОРЬКОГО, к.мед.н., доцент Р.В. Басий «25» 02 2021г.</p> 
---	--

СПРАВКА

о внедрении результатов диссертационного исследования

Название диссертационной работы:

«Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы саногенеза, стратегия терапии»

Автор исследования:

Шаймурзин Марк Рафисович, ассистент кафедры детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Материалы для внедрения:

Значение сопутствующего миопатического и неврального поражения двигательных единиц в патогенезе двигательных нарушений спинальных мышечных атрофией. Влияние миопатического и неврального повреждения на особенности клинического течения, прогноз и результаты лечения. Роль неврогенного и миогенного поражения как триггера формирования костно-мышечных осложнений (контрактур и нейромышечного сколиоза). Персонализированные дифференцированные подходы долговременной терапии спинальных мышечных атрофий.

Форма внедрения:

Использование материалов в процессе обучения студентов, интернов и ординаторов. Составление учебно-методических материалов, при подготовке лекций и семинарских занятий.

Наименование учреждения, в котором внедрены материалы научно-исследовательской работы:

Кафедра неврологии и медицинской генетики ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Зав. кафедрой неврологии и медицинской генетики, д.мед.н., профессор



Е.А. Статинова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» 91045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г mail: kancलगму@mail.ru Тел.: +38 (0642) 34-71-13, 34-71-16	«УТВЕРЖДАЮ» проректор по научно- педагогической работе ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» к.мед.н., доцент В.В. Бибик «__» ____ 20__ г.
---	--

СПРАВКА

о внедрении результатов диссертационного исследования

Название диссертационной работы:

«Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы саногенеза, стратегия терапии»

Автор исследования:

Шаймурзин Марк Рафисович, ассистент кафедры детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Материалы для внедрения:

Значение сопутствующего миопатического и неврального поражения двигательных единиц в патогенезе двигательных нарушений спинальных мышечных атрофий. Влияние миопатического и неврального повреждения на особенности клинического течения, прогноз и результаты лечения. Роль неврогенного и миогенного поражения как триггера формирования костно-мышечных осложнений (контрактур и нейромышечного сколиоза). Персонализированные дифференцированные подходы долговременной терапии спинальных мышечных атрофий.

Форма внедрения:

Использование материалов в процессе обучения студентов, интернов и ординаторов. Составление учебно-методических материалов, при подготовке лекций и семинарских занятий.

Наименование учреждения, в котором внедрены материалы научно-исследовательской работы:

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ».

Зав. кафедрой нервных болезней
и нейрохирургии,
д.мед.н., профессор

