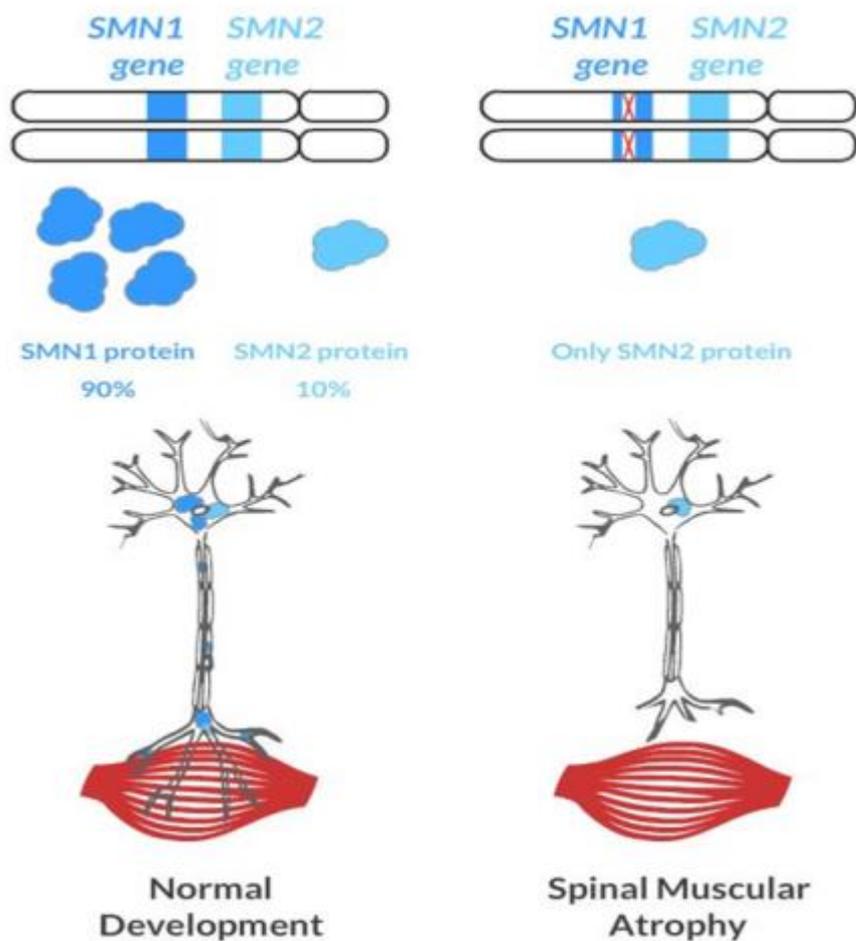


Новые возможности диагностических и терапевтических подходов спинальных мышечных атрофий

**ШАЙМУРЗИН М.Р. – к.мед.н., ассистент
кафедры детской и общей неврологии
ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО**

**ЛУЦКИЙ И.С. – д.мед.н., зав.кафедрой
детской и общей неврологии ФИПО
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М. ГОРЬКОГО,
доцент**

ДОНЕЦК - 2021



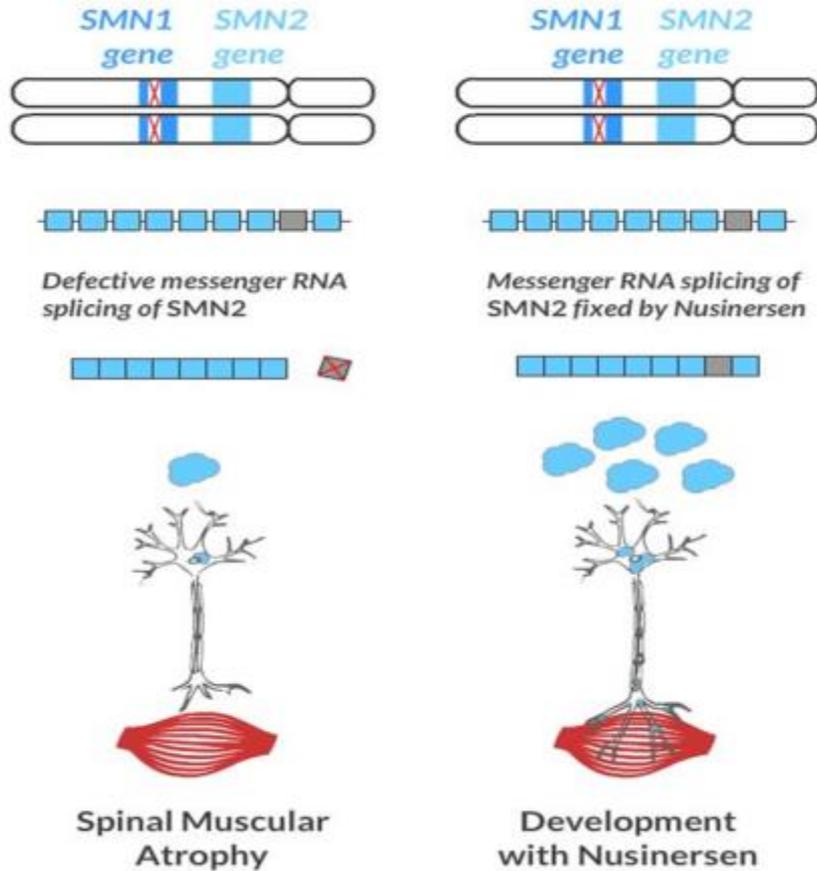
Спинальная мышечная атрофия (СМА) – это аутосомно-рецессивное нейромышечное заболевание мотонейронов спинного мозга с частотой 1:8000 новорожденных обусловленное мутациями в гене выживания мотонейрона 1 (SMN1) и представляет собой наиболее частое нейродегенеративное заболевание у детей со стойкими статомоторными нарушениями, неуклонным снижением функциональных возможностей, развитием инвалидизации с диапазоном тяжести от злокачественной инфантильной формы с тетраплегией и высокой смертностью (СМА 0 и 1 тип) до умеренных проявлений течения заболевания (СМА 3 и 4 тип) (Евтушенко С.К. и соавт., 2014; Гузева В.И., 2015; Carré A. et al., 2016; Hwang et al et al., 2017).

Клиническая классификация СМА

Тип СМА	Возраст дебюта заболевания	Максимальная функция	Естественный возраст наступления смерти	Типичные проявления
Тип 1 Болезнь Верднига-Гофманна	0-6 месяцев	Не сидит	До 2-х лет	Глубокая слабость и гипотония, трудности контроля головы, слабый крик и кашель, трудность с глотанием и выделением слюны, осложненное течение заболеваний из-за дыхательной недостаточности и аспирационной пневмонии
Тип 2 Хронический инфантильный тип	6-18 месяцев	Не стоит	Более 2-х лет	Задержка моторного развития и набора веса, слабый кашель, тремор рук, тремор ног, контрактуры и сколиоз
Тип 3 Болезнь Кугельберга-Веландер	Старше 18 месяцев	Стоит и ходит	Зрелый возраст	Мышечная слабость различной степени выраженности, крампи, контрактуры и гипермобильность суставов, потеря способности ходить с некоторого момента жизни
Тип 4 Поздний тип	В подростковом или взрослом возрасте	Могут потерять способность к самостоятельному передвижению	Зрелый возраст	Прогрессирующая проксимальная мышечная слабость, снижение сухожильных рефлексов, фасцикуляции

	 AVXS-101	 SPINRAZA® (nusinersen)	 branaplam	 RG7916	 olesoxime	 CK-2127107
Механизм	Повышают SMN белок			Не влияют на SMN белок		
Стратегия	Внедрение гена SMN	SMN2 Сплайсинг модулятор		Нейропротектор	Мышечный активатор	
Тип препарата	Генная терапия	Антисенс олигонуклеотиды	Малые молекулы			
Метод доставки	В/в	Инtrate-кально	Перорально			
Дозирование	Однократно	4 загрузочные дозы, затем 1р/4 мес	1 р/нед.	1 р/день		2 р/день
Распределение	Системное	Только ЦНС	Системное			
Текущие показания	Тип I	Все типы	Тип I	Типы I-III	Типы II-III	Типы II-IV

ГЕНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ



АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ СМА

- **Целевые показатели окончательно не достигнуты**
- **Открыт вопрос пролонгированной безопасности и эффективности таргетной терапии в долгосрочной перспективе ее применения**
- **Недоработаны механизмы инфраструктурной организации групп набора пациентов для проведения нозоспецифического этиотропного лечения**

Формирование модульной гибкости и обеспечение потенциального успеха проводимой терапии

**Этиопатогенетический
аспект**

**Всесторонний анализ
задействованных уровней
повреждения нейромоторной
интеграции**

**Установление
ведущего паттерна
двигательных
расстройств**

**Ранняя диагностика
скелетно-мышечных
осложнений (сколиоз и
контрактуры)**

Проактивная прецизионная терапия

Верифицированный генофенотипический диагноз «СМА 2 тип», «СМА 3 тип»

Осмотр педиатра

Осмотр ортопеда

Невролог

ЭНМГ

Рентгенография

3 месяца

6 месяцев

9 месяцев

12 месяцев

Дополнительные методы исследования

Госпитализация в стационарное отделение

Стратегия комплексной персонализированной терапии

Немедикаментозные методы лечения:
ЛФК, массаж,
ортопедическая коррекция

Дифференцированное медикаментозное патогенетически направленное лечение

Социальная реабилитация:
психокоррекция,
профориентация,
технические адаптивные аппараты

Методы исследования

Клинический:

Международные шкалы оценки функциональных возможностей

RHS, MHS.

Шкалы оценки мышечной силы

Хаммерсмит, L. McPeak.

Инструментальный:

Электронейромиография

Рентгенография

Магнитно-резонансная томография

(по показаниям!)

Генетический: исследование локуса длинного плеча 5 хромосомы гена SMN1 и количества копий гена SMN2.

Метод электронейрографии

Игольчатая ЭНМГ

- Длительность потенциала двигательной единицы (ПДЕ), %
- Амплитуда ПДЕ (мВ)
- Потенциал фасцикуляции (ПФЦ), у.е.
- Положительная острая волна (ПОВ), у.е.
- Потенциал фибрилляции (ПФ), у.е.

Стимуляционная ЭНМГ

- Амплитуда моторного ответа (М-ответа), мВ

Поверхностная ЭНМГ

- Девиация максимальной амплитуды потенциалов (ДМАП), %
- Девиация средней частоты потенциалов (ДСЧП), %

↑ длительности и (или) амплитуды ПДЕ более 50 % + ПФЦ → **НЕЙРОПАТИЯ**

↓ амплитуды М-ответа более 70 % + ПОВ → **ВТОРИЧНАЯ АКСОНАЛЬНАЯ НЕВРОПАТИЯ**

↑ интенсификации ДМАП и ДСЧП более 30% после нагрузочных тестов + ПФ → **ВТОРИЧНОЕ МИОГЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ**

Результаты корреляционного анализа данных ЭНМГ-исследования, клинико-неврологических и рентгенологических показателей

Корреляционные взаимосвязи между значениями амплитуды М-ответа и силой в мышцах дистальных отделов конечностей

Мышечные группы	Амплитуда М-ответа	
	СМА 2 типа	СМА 3 типа
дистальные отделы рук	0,58	0,64
дистальные отделы ног	0,68	0,63

Корреляционные взаимосвязи между значениями поверхностной ЭНМГ и значениями угла сколиотической деформации по Коббу

Показатель		ДМАП	ДСЧП
СМА 2 тип	Величина деформационного угла бокового отклонения по Коббу	0,74	0,77
СМА 3 тип		0,8	0,75

ДМАП – девиация максимальной амплитуды потенциалов

ДСЧП – девиация средней частоты потенциалов

Направления терапии детей со спинальными мышечными атрофиями

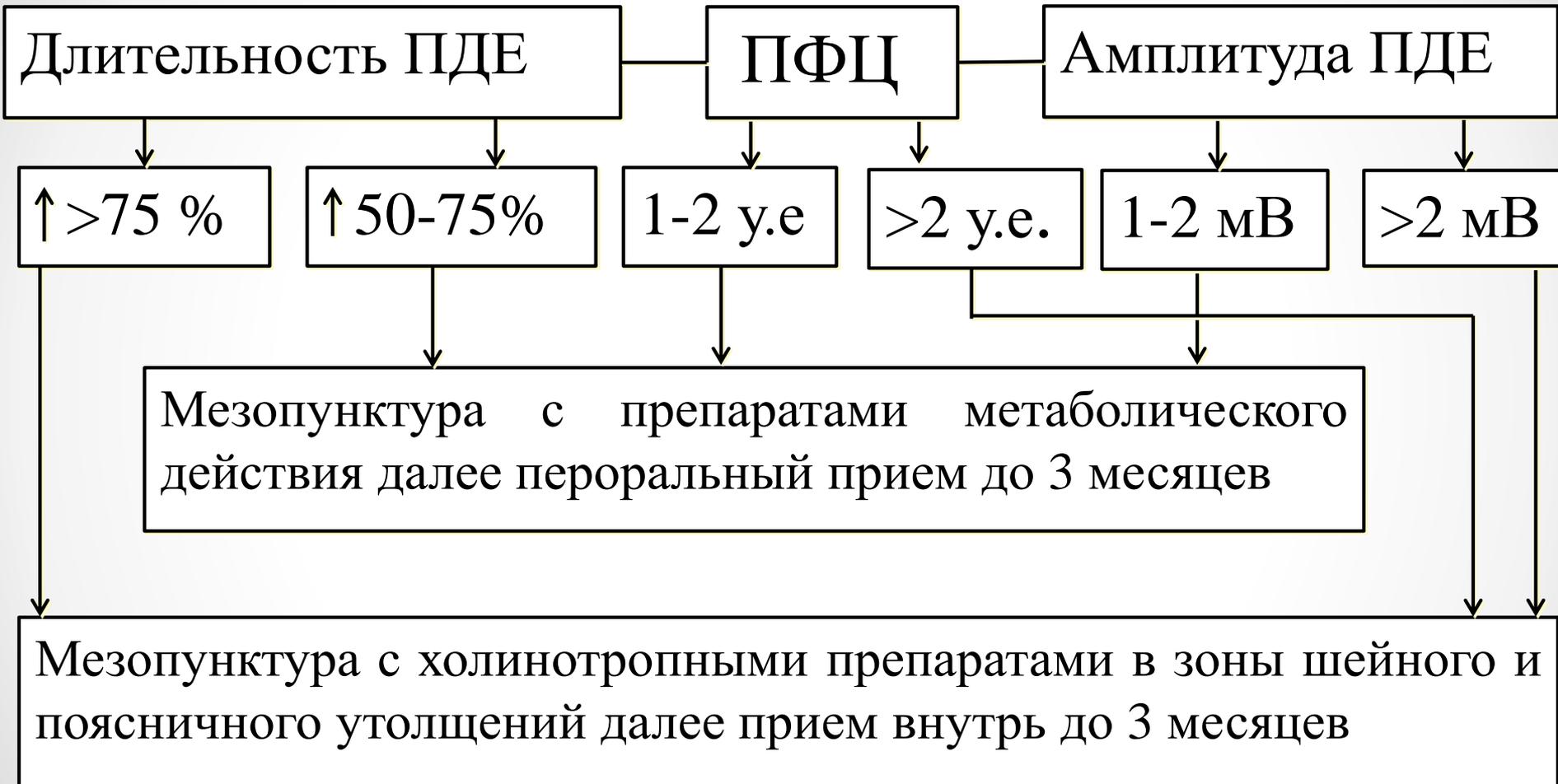
Медикаментозные методы

- нейропротекция
- метаболическая терапия,
воздействующая на мышечный
комплекс
- стимулирование
метаболических процессов
мотонейронов
- мембраностабилизация
- холинотропные соединения

Немедикаментозные методы

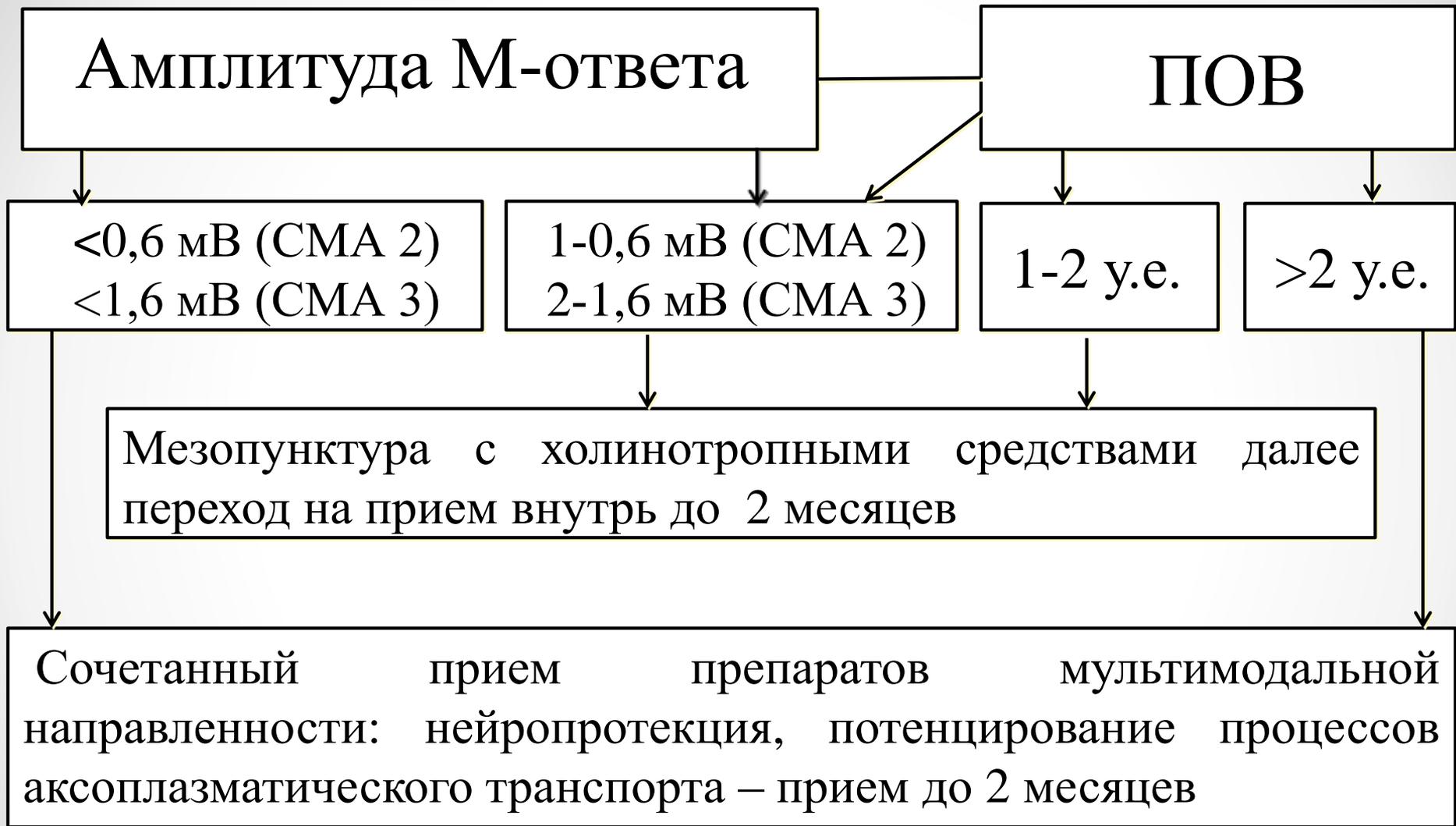
- нейродieta
- мануальная терапия
- stretch-гимнастика
- массаж
- ортопедические
вспомогательные
приспособления

Алгоритм дифференцированной терапии нейропатии



ПДЕ – потенциал двигательной единицы; **ПФЦ** – потенциал фасцикуляции;
у.е. – условная единица

Алгоритм дифференцированной терапии аксонопатии

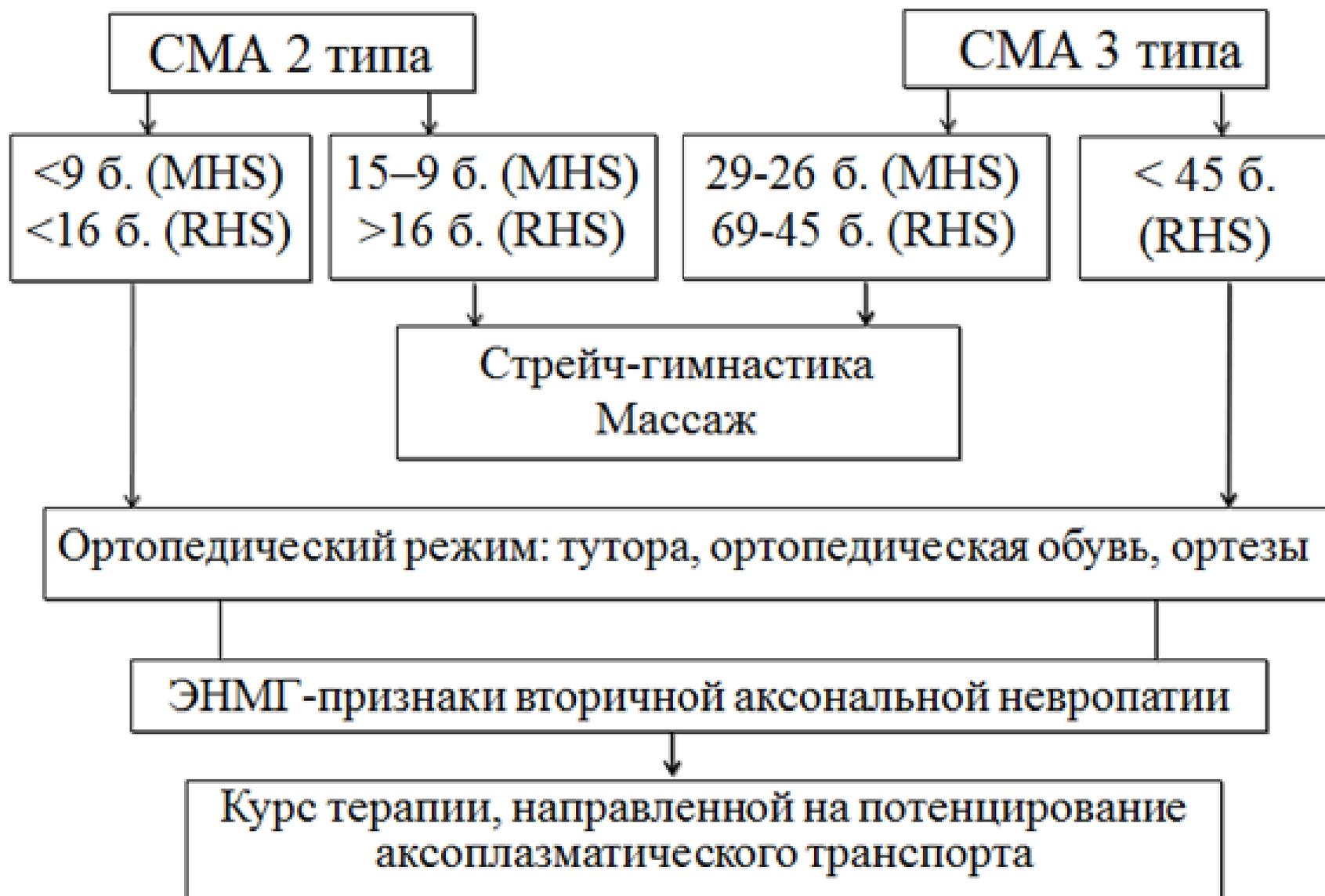


М-ответ – моторный ответ; **ПОВ** – положительная острая волна;
у.е. – условная единица

Алгоритм дифференцированной терапии миогенных нарушений



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





Алгоритм дифференцированной терапии нейромышечного сколиоза

Величина деформационного угла бокового отклонения по Коббу

$<10^\circ$

ЛФК, массаж,
ношение
мягкого
корсета
до 6 час/сутки

$10^\circ - 25^\circ$

Мануальная
терапия,
мезопунктура,
полужесткий
корсет

$26^\circ - 50^\circ$

Ортез для
спины,
жесткий
корсет

$> 50^\circ$

Рассмотрение
вопроса об
оперативном
лечении

ЭНМГ-признаки вторичного миогенного поражения

Курс метаболической терапии в
сочетании с витамином D3

Процедура проведения адаптивной мануальной коррекции



Постизометрическая релаксация
мышц-ротаторов позвоночника



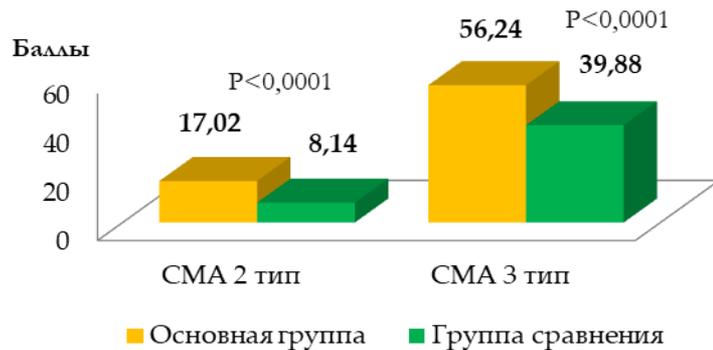
Мобилизация шейно-грудного
перехода

Проведение процедуры мезопунктуры

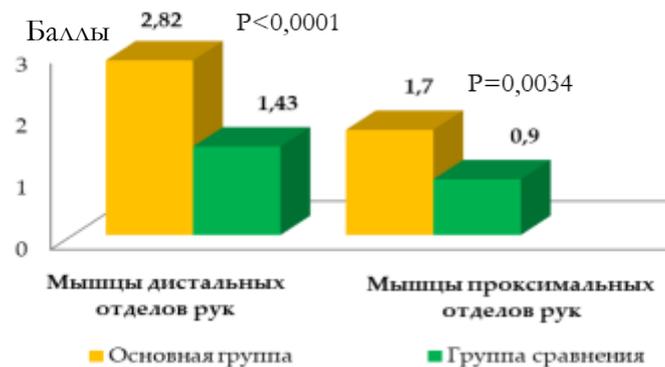


Результаты клинико-функциональных исследований у детей со СМА 2 и 3 типа основной и группы сравнения через 5 лет от начала заболевания

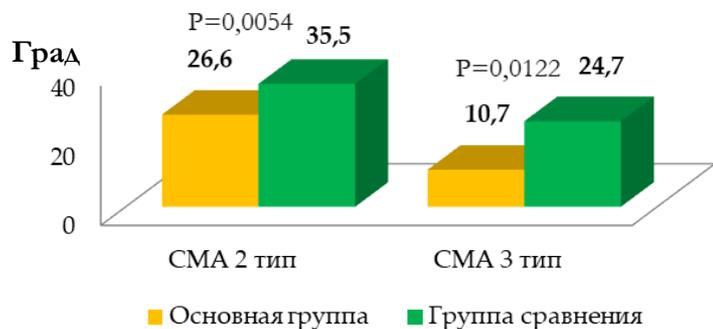
Результаты балльной оценки функциональных возможностей по шкале RHS у детей СМА 2 и 3 типа через 5 лет от начала исследования



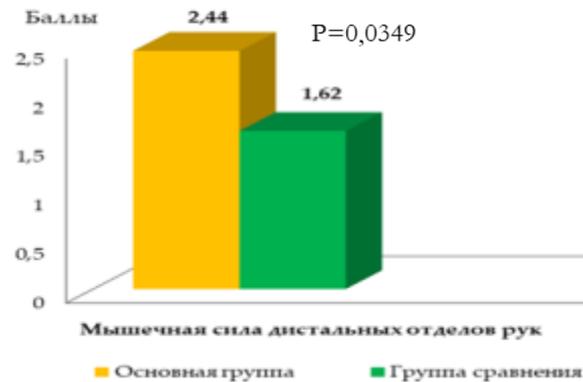
Результаты показателей мышечной силы по шкале L. McPeak у детей СМА 2 типа через 5 лет от начала исследования



Результаты значений угла сколиотической деформации по Коббу у детей СМА 2 и 3 типа через 5 лет от начала исследования

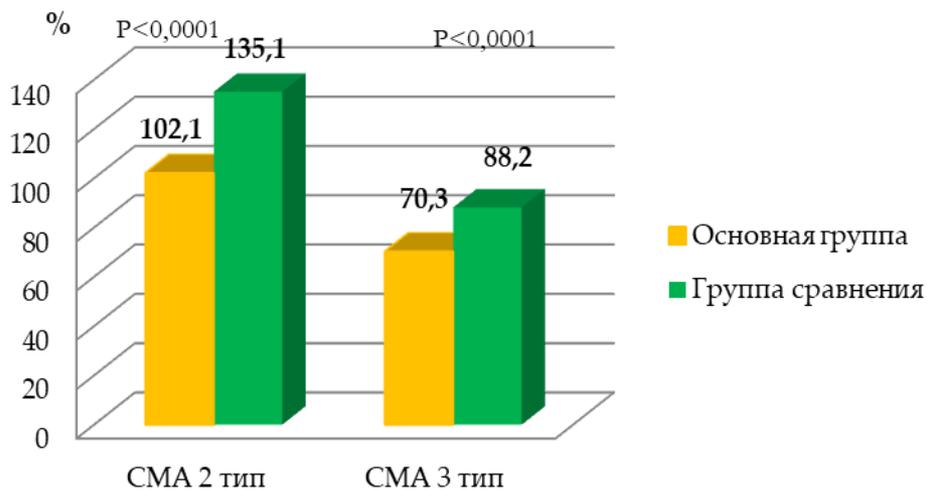


Результаты показателей мышечной силы по шкале L. McPeak у детей СМА 3 типа через 5 лет от начала исследования

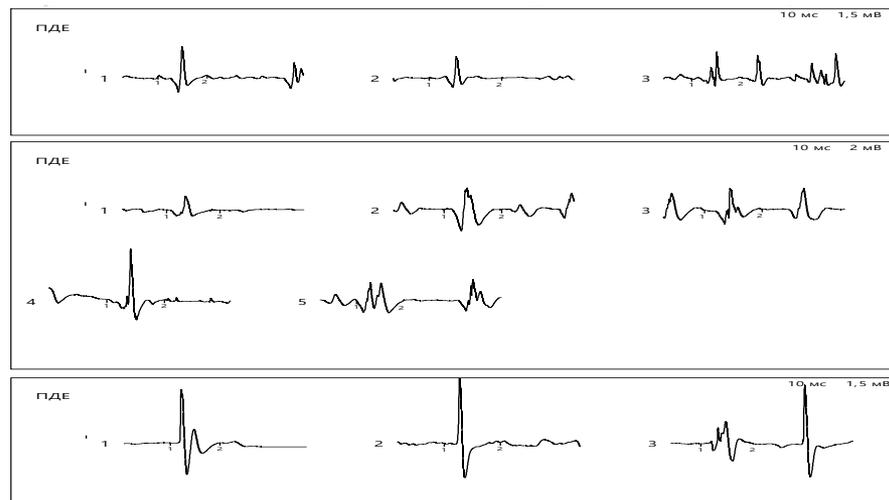


Результаты игольчатой ЭНМГ у детей со СМА 2 и 3 типа основной группы и группы сравнения через 5 лет от начала заболевания

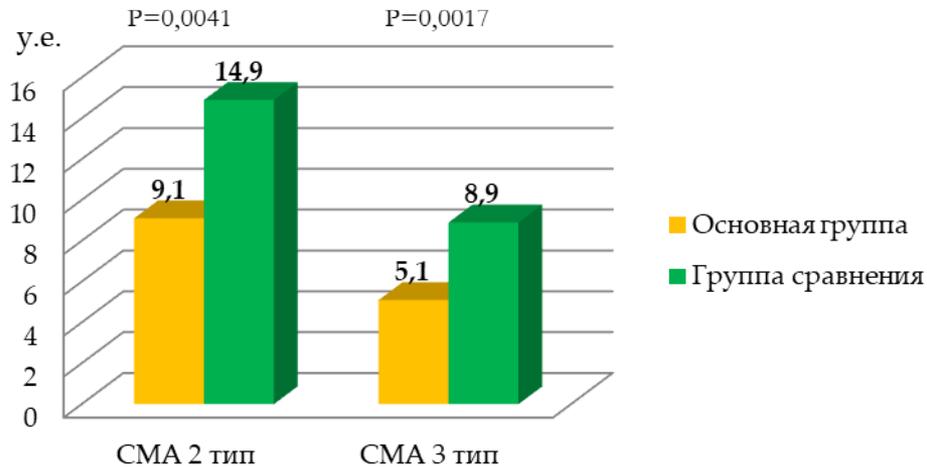
Длительность ПДЕ



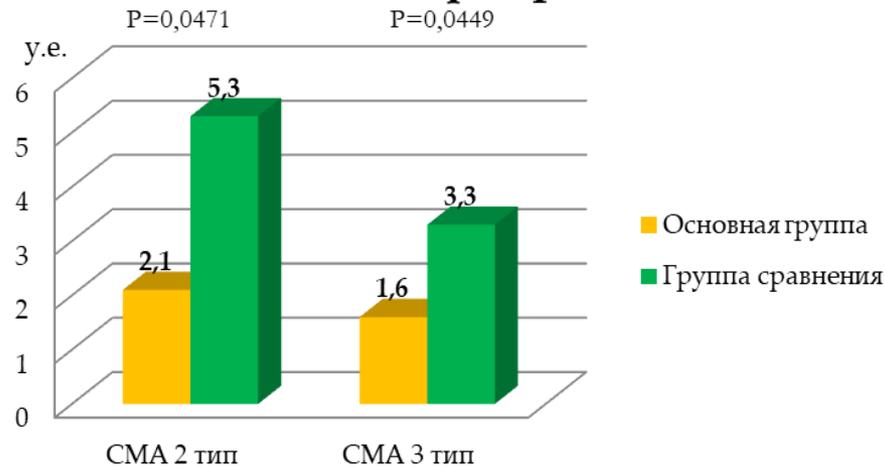
Фрагменты мониторинга игольчатой ЭНМГ (анализ амплитуды и длительности ПДЕ)



Потенциалы фасцикуляции

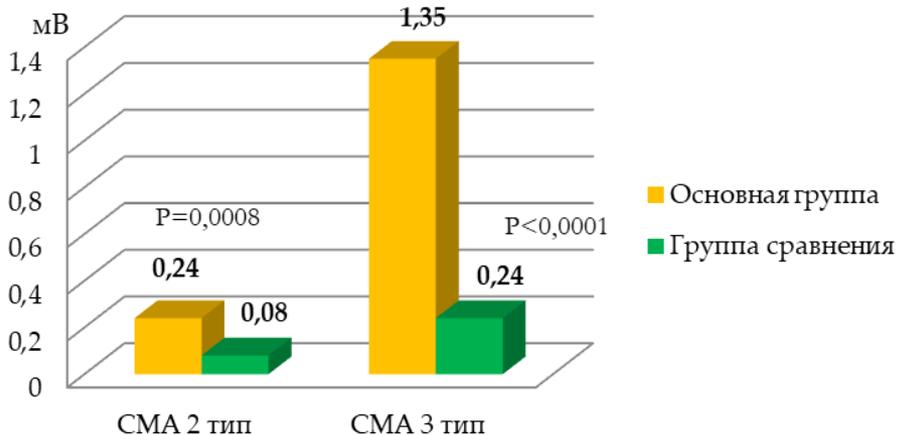


Потенциалы фибрилляций

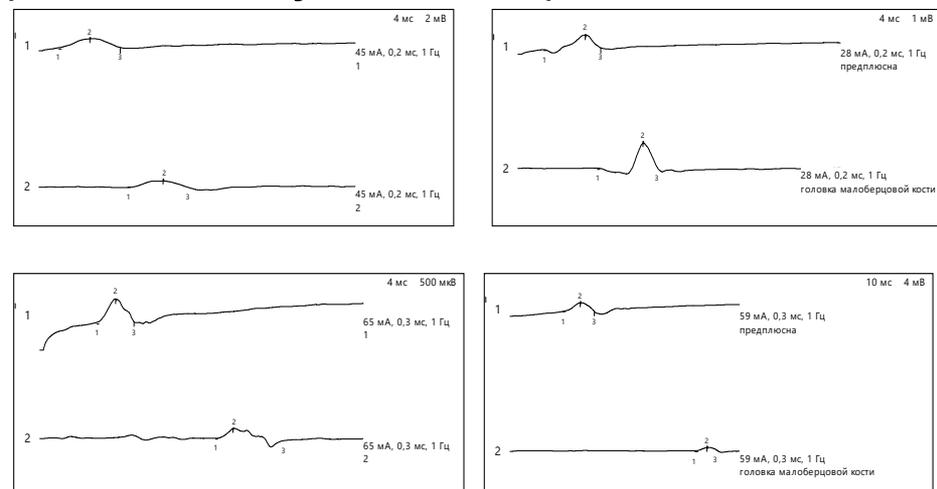


Результаты стимуляционной и поверхностной ЭНМГ у детей со СМА 2 и 3 типа основной и группы сравнения через 5 лет от начала исследования

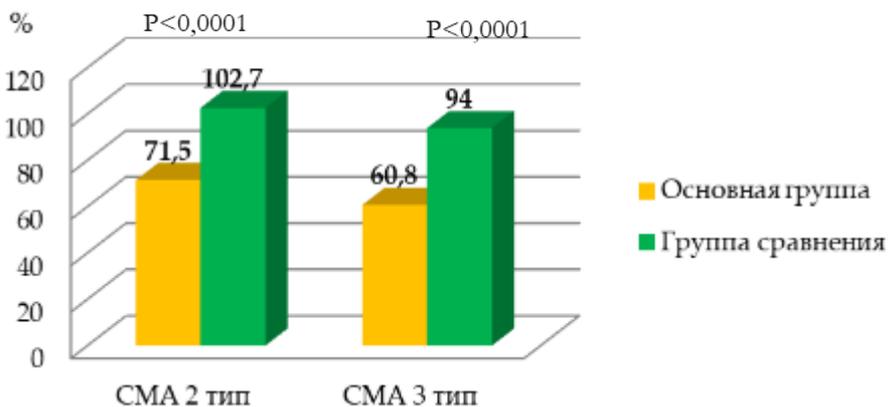
Амплитуда М-ответа



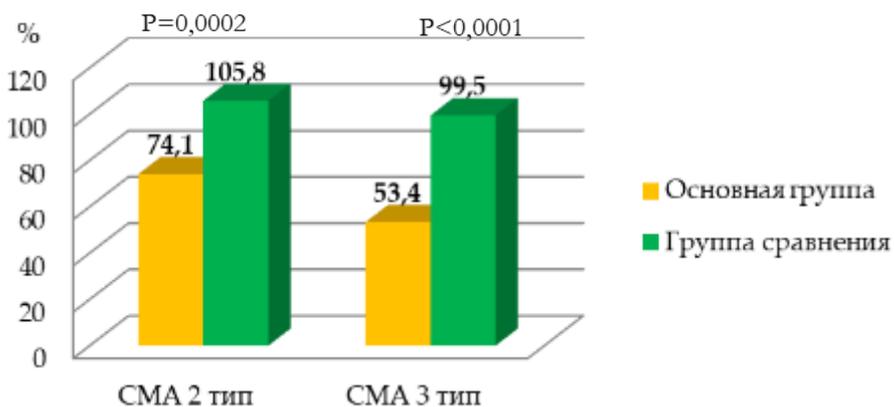
Фрагменты мониторинга стимуляционной ЭНМГ (анализ амплитуды М-ответа)



Девиация максимальной амплитуды потенциалов



Девиация средней частоты потенциалов



ВЫВОДЫ

Детализированный всесторонний анализ результатов мониторинга клинико-неврологических и ЭНМГ-исследований с учетом индивидуальных особенностей патофизиологических и саногенетических механизмов развития и течения заболевания, применение стратегии персонализированного подхода позволило сформировать модель прецизионной терапии с включением максимально возможного спектра лечебных и профилактических мероприятий, что позволило сохранить двигательный потенциал на более высоком уровне, депрессировать прогрессирование заболевания и формирование скелетно-мышечных осложнений.

Благодарим за внимание