

ШАЙМУРЗИН
МАРК РАФИСОВИЧ

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

14.01.11 – Нервные болезни

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк
2021

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава Донецкой Народной Республики

Научный консультант: доктор медицинских наук, доцент,
Луцкий Игорь Степанович
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
заведующий кафедрой детской и общей неврологии
факультета интернатуры и последипломного
образования

Официальные оппоненты: Булекбаева Шолпан Адильжановна,
доктор медицинских наук, директор Национального
центра детской реабилитации Корпоративного Фонда
University Medical Center в Республике Казахстан,
г. Нур-Султан

Ефремов Валерий Вильямович,
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры
нервных болезней и нейрохирургии Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Ростовский
государственный медицинский университет» Минздрава
Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Туруспекова Сауле Тлеубергеновна,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой нервных болезней с курсом нейрохирургии
Казахского национального медицинского университета
имени С. Д. Асфендиярова, г. Алматы

Ведущая организация: Государственное учреждение Луганской Народной
Республики «Луганский государственный медицинский
университет имени Святителя Луки», г. Луганск

Защита состоится «07» сентября 2021 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.026.06 при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, морфологический корпус, электронный зал библиотеки на базе ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Тел./факс: (062) 277-14-54, e-mail: спец-sovet-01-026-06@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 01.026.06

Коценко Ю. И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы 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 V. 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, учитывающей индивидуальные особенности 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. 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; Vozorg Qomi S. et al., 2019). Одной из наименее изученных проблем у больных СМА остаются патофизиологические механизмы сопутствующего поражения моторной интеграции, включая миогенное и неврогенное нарушения, их клинические последствия для двигательной функции и значение в потенцировании формирования костно-мышечных осложнений (нейромышечный сколиоз и контрактуры).

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 (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 продемонстрированы в научных исследованиях и положены в основу концепции ведения пациентов со 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.

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-неврологических и ЭНМГ-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.

Объект исследования: спинальные мышечные атрофии детского возраста.

Предмет исследования: стратегия лечения детей со СМА на основе изучения их патогенетических механизмов и течения.

Научная новизна исследования

Впервые представлена оригинальная методика комбинаторного клинко-диагностического мониторингования на различных этапах заболевания, разработана методика ранней диагностики вторичного невральнoго 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.

В результате 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 является сопутствующее миопатическое и невральное поражение двигательных единиц, оказывающее определенное влияние на особенности клинческого течения, прогноз и результаты лечения. Обоснована тесная взаимосвязь между степенью нарушений, выявляемых при ЭНМГ, и тяжестью клинческих проявлений заболевания.

Определены преморбидные особенности различных фенотипических вариантов СМА, уточнены инициальные клинческие проявления заболевания с

верификацией их течения, что позволяет посредством проактивных реабилитационных мероприятий предупредить формирование осложнений и максимально сохранить двигательный потенциал на ранних этапах заболевания.

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

Уточнен паттерн двигательных нарушений. Дифференцирована топико-этиологическая детерминация миогенного поражения различных фенотипических вариантов СМА и предложена терапевтическая концепция вовлечения наименее задействованных групп мышц для выравнивания функциональных возможностей мышечного аппарата у детей со 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, потенцированном 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 невралжного 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 диссертации, 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, сопровождающаяся 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 лечебной стратегии и прогнозировать ее 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.

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 ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО 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 исследования 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».

Личный вклад соискателя. 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.

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.

Структура 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика материалов и методов 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 в течение более 30 лет. Под нашим наблюдением на протяжении 15 лет находилось 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. Количество включенных в исследование пациентов определялось числом госпитализированных детей в отделение нейрореабилитации. Исследование 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.

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 ФГБН «Медико-генетический научный центр» (г. Москва), Медико-генетическом центре «Геномед» (г. Ростов), Институте молекулярной биологии и генетики НАНУ (г. Киев). Руководствуясь современными рекомендациями по формированию структурированной основы генофенотипического диагноза, у пациентов проводился подсчет количества копий SMN2 (Viollet L., 2013; Wadman R. I. et al., 2017).

Длительность наблюдения составила $5,3 \pm 0,4$ года. Возраст детей на начало исследования составил $2,64 \pm 1,48$ года. На момент исследования возрастной диапазон 1–3 года встречался в 2,5 раза чаще, чем детей в возрасте старше 3 лет.

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

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

Согласно разработанной модели, участники исследования были распределены на 2 группы: основную (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 ($3,4 \pm 0,6$ месяцев) проходили клинико-инструментальное обследование. Концепция лечения пациентов ОГ разрабатывалась на принципах персонализированного подхода с применением комплексной поэтапной терапии на основе выделения ведущего патологического паттерна, определяющего тяжесть двигательных нарушений и уровень функциональных возможностей.

Дети из ГС (30 пациентов – 31,6 %) в возрасте $2,63 \pm 1,48$ года получали общепринятую симптоматическую терапию в возрастных дозировках (витамины группы В, нейропептиды, карнитин-содержащие соединения), холинотропные средства, массаж, физиотерапию (Wirth B., 2002; Arnold W. D. et al., 2015; Соколова М. Г. и соавт., 2016). Динамику течения патологического процесса также оценивали по результатам клинико-инструментального мониторинга через временные промежутки ($3,3 \pm 0,5$ месяцев), аналогичные ОГ.

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

Согласно клинических критериев, тщательно собранному анамнезу и данным генотипирования сравниваемые группы по фенотипическому признаку дифференцированы на СМА 2 типа ($n = 54$) и 3 типа ($n = 41$) (Srivastava T. et al., 2012; Tassie V. et al., 2012; Влодавец Д. В. и соавт., 2013). Обращает на себя внимание незначительное преобладание фенотипического варианта СМА 2 типа. Пациентов с этим вариантом было больше на 13,6 %.

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 исследования оценка функциональных возможностей, ЭНМГ и рентгенологических показателей осуществлялась через стандартизованные временные отрезки с контрольными отметками: «Исходные данные», «1 год», «3 года», «5 лет».

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

Оценка мышечной силы у пациентов в возрасте от 1 года до 3 лет осуществлялась с помощью верифицированной шкалы мануального тестирования мышц Хаммерсмит. У детей старше 3 лет применялась шкала оценки мышечной силы по L. McPeak.

Для диагностики уровня и степени поражения моторной интеграции при СМА пациентам обеих групп проводилось ЭНМГ-исследование на программно-аппаратном комплексе «Нейро-МВП-микро» (Россия), включающим методику игольчатой ЭНМГ с анализом амплитуды и длительности потенциала двигательных единиц (ПДЕ), спонтанной активности: положительных острых волн (ПОВ), потенциалов фибрилляции (ПФ), потенциалов фасцикуляции (ПФЦ); стимуляционного ЭНМГ-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 (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 оценивалось 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 невропатию. При нарастании интенсификации ДМАП и ДСЧП после нагрузочных тестов более 30 %, фиксации ПФ описывали как сопутствующий патологический миопатический компонент.

В рамках исследования через временные промежутки $11,4 \pm 0,8$ мес. проводилась рентгенография позвоночника 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 анализированием величин угла боковой девиации по Коббу (Livingston K. et al., 2015; Figueiredo N. et al., 2016). 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.

Проведен анализ времени дебюта заболевания у детей, принявших участие в исследовании. Первые симптомы возникали в возрастном диапазоне от 7 месяцев до 7 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.

При изучении анамнеза были получены сведения о преморбидных особенностях, предшествующих появлению первых симптомов СМА. Развитие клинических проявлений заболевания родители связывали с перенесенной накануне ОРВИ – 28 (29,5 %) детей, проведенной вакцинацией АКДС – 19 (20 %) пациентов, предшествующими стрессовыми ситуациями – 3 (3,2 %) ребенка. У 45 детей (47,4 %) начало болезни не удалось связать с какой-либо внешней причиной. Акцентировали внимание на преморбидных особенностях клиничко-неврологического статуса. Обращает на себя внимание преобладание костно-суставной симптоматики: 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 %), манипулятивная дисфункция,

слабость и гипотрофия мышц плечевого пояса (по 90,7 %), фасцикуляции языка в сочетании с интенционным тремором (88,9 %), деформации позвоночного столба (87 %). У детей со СМА 3 типа инициальные клинико-неврологические симптомы представлены в виде нарушений функции передвижения, частых падений, быстрой утомляемости (по 100 %), слабости и гипотрофии мышц бёдер и тазового пояса (82,9 %), затруднения подъёма/спуска по лестнице (78 %), болевых ощущениях в мышцах нижних конечностей по типу «крампи» (65,9 %).

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.

В начале исследования с учетом данных генофенотипирования у пациентов 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. 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 СМА 2 и 3 типа: балльная оценка в проксимальных группах верхних конечностей у детей 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 топиико-этиологический паттерн миогенного поражения, что учитывалось при коррекции двигательных нарушений.

Результаты проведенного ЭНМГ-исследования также выявили существенные различия между фенотипическими вариантами СМА. 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 (Higashihara M. et al., 2018). Это является показателем более высоких саногенетических механизмов у детей со СМА 3 типа, на это 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 (Farrar M. A. et al., 2013) на ранних этапах была выше у детей со СМА 3 типа на 21,8 % ($p < 0,0009$). 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 (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 пациентов со СМА 2 типа (Singh R. N et al., 2018; Shorrocks 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 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 (Касаткина Л. Ф. и соавт., 2010).

При обследовании позвоночника в группе со СМА 2 типа получена существенно более высокая степень сколиоза: разница в значениях в начале исследования составила 1,92 раза ($p < 0,0001$), что характеризует различную тяжесть деформации позвоночного столба, более выраженную у детей со СМА 2 типа.

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 (Arnold E. S. et al., 2018; Sanchez-Ruiz P. et al., 2018; Alves C. R. R. et al., 2019).

Корреляционный анализ влияния ЭНМГ-параметров на полученные показатели силы мышц у детей со СМА 2 и 3 типа позволил установить тесные корреляционные взаимосвязи между значениями амплитуды М-ответа (маркера аксонального поражения) и силой в мышцах дистальных отделов конечностей. 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).

В исследовании получены тесные прямые корреляционные связи между значениями ДМАП и ДСЧП (маркеров миопатического повреждения) и рентгенологическими признаками степени тяжести сколиоза. 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).

С учётом полученных в процессе исследования целевых показателей были разработаны механизмы инфраструктурной организации долговременной дифференцированной курсовой терапии, включающей нейродию, немедикаментозные методы лечения (массаж, стрейч-гимнастику, щадящую мануальную терапию), применение лекарственных средств различной направленности (нейропротекция, метаболическая терапия, воздействующая на различные уровни мышечного комплекса, стимулирование метаболических процессов мотонейронов, мембраностабилизация, холинотропные соединения).

Диетотерапия назначалась с учетом возникающих при СМА сопутствующих метаболических нарушений (Иллариошкин С. Н., 2012), при тщательно сбалансированном соотношении нутриентов (полноценная белковая диета с повышенным содержанием полиненасыщенных жирных кислот) и достаточном количестве потребляемой жидкости не менее 1200–1700 мл в сутки (Finkel R. et al., 2015, 2017; Mercuri E. et al., 2018; Silva A. L. et al., 2020).

С целью снижения темпов прогрессирования сколиоза и сохранения функциональных двигательных возможностей применялись методы щадящей мануальной коррекции, включая приемы мобилизации и постизометрической релаксации. Использовался специальный точечный и сегментарный массаж спины, туловища и конечностей с применением мягких лекарственных форм для наружного применения с содержанием актовегина, хондроитинсульфата, направленных на стимуляцию метаболизма структурных образований мышц

(Скоромец А. А., 2016, 2019). Коррекция двигательных нарушений у детей старше 5 лет дополнительно включала комплекс упражнений с элементами стрейч-гимнастики (Lewelt A. et al., 2015; de Visser M. et al., 2017).

Алгоритм комплексной терапии, направленный на снижение негативных последствий нейронопатии, основывался на результатах игольчатой ЭНМГ. Увеличение длительности ПДЕ от 50 до 75 %, повышение длительности ПДЕ в диапазоне 1–2 мВ, идентификация ПФЦ до 3 у. е. расценивались как начальные проявления нейронопатии. На этой стадии использовалось локальное введение в двигательные точки (0,1 мл на точку, до 10 инъекций) менее пораженных мышц препаратов комбинированного метаболического действия: мельдония или ацетилкарнитина – 0,5–1 мл № 10 (Балыкова Л. А. и соавт., 2017; Камчатнов П. Р. и соавт., 2017). В последующем рекомендовали медикаментозные средства, действие которых обусловлены синергическими эффектами входящих в их состав компонентов: янтарной кислоты + инозина + никотинамида + рибофлавина по $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ таб. 2 р/д до 3 месяцев (Cantó C. et al., 2012; García-Minguillán C. J. et al., 2014).

Увеличение длительности ПДЕ, превышающей 75 %, повышение амплитуды ПДЕ более чем на 2 мВ, нарастание интенсификации ПФЦ более 3 у. е. расценивалось как прогрессирование нейронопатии. С целью стимулирования метаболических процессов в мотонейронах и уменьшения интенсификации их гибели назначался цитиколин (Клюшников С. А., 2012). Препарат вводили локально в сегментарные зоны шейного и поясничного утолщений (V 11–13, IG 15, V 21–28) по 0,1 мл на точку, до 8 инъекций № 10, с последующим переходом на пероральную форму цитиколина по 250–500 мг/сутки до 3 месяцев (Воробьев П. А. и соавт., 2013).

Алгоритм комплексной терапии вторичного аксонального поражения базировался на значениях стимуляционной ЭНМГ, полученных в различные периоды течения заболевания. Обнаружение снижения амплитуды М-ответа в диапазоне 1–0,6 мВ (у детей со СМА 2 типа) и 2–1,6 мВ (у детей со СМА 3 типа), фиксирование ПОВ до 2 у. е. трактовались как начальные проявления аксонопатии. На этой стадии был рекомендован ипидакрин (Авакян Г. Н. и соавт.,

2015) в виде мезопунктурных инъекций RP 4–7, E 40–43, V 58–60, F 2–6 по 0,5–1 мл, до 10 точек, с последующим приемом таблетированной формы препарата по 10–20 мг/сутки до 2 месяцев (Строков И. А., 2013; Камчатнов П. Р. и соавт., 2017).

Падение амплитуды М-ответа ниже 0,6 мВ (у пациентов со СМА 2 типа) и менее 1,6 мВ (у детей со СМА 3 типа), нарастание интенсификации ПОВ более 2 у. е. свидетельствовало об усилении вторичной аксональной дегенерации. Руководствуясь современными сведениями о лекарственных средствах с изученным механизмом действия и доказанной эффективностью при неврогенных поражениях (Кольцова Е. А. и соавт., 2017; Скоромец А. А., 2019), дополнительно назначали актовегин 50–200 мг/сутки в сочетании с тиоктовой кислотой (40–80 мг/сутки) – до 2 месяцев.

Полученные данные поверхностной ЭНМГ в различные периоды течения заболевания способствовали раннему выявлению симптоматики вторичного миогенного поражения. ДМАП и ДСЧП в пределах 30–55 %, наличие единичных ПФ до 2 у. е. в исследуемой мышце обозначались как начальные признаки вторичного миогенного поражения. На этой стадии был рекомендован комплекс нейрометаболической терапии, воздействующий на различные уровни мышечного комплекса (Гусев Е. И. и соавт., 2018, 2019): убихинон (2 мг/кг/сутки – до 3 месяцев) с последующим назначением левокарнитина (50 мг/кг/сутки) или цитруллина малата (0,5–1 мг/сутки) в течение 1 месяца.

Нарастание ДМАП и ДСЧП более 55 %, интенсификация ПФ выше 2 у. е. расценивались как миогенная прогрессия. При утяжелении миопатических нарушений назначался курс внутривенного введения фосфокреатинина в дозе 50 мг/сутки: 5 инъекций с частотой введения 1 раз в 3 дня. Далее переходили на таблетированную форму соединения с подобными фармакологическими свойствами (Евтушенко С. К. и соавт., 2014; Коршак Т. А. и соавт., 2016): креатин моногидрат (500 мг/сутки, до 1 месяца) в сочетании с длительным применением альфакальцидола (1–3 мкг/сутки, до 3 месяцев).

На основе показателей шкал функциональных возможностей и 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 нами расценивались как начальная стадия формирования нейрогенных контрактур. В этой ситуации рекомендовали суставной и точечный массаж с применением мягких лекарственных форм с содержанием актовегина, хондроитинсульфата, направленный на стимуляцию метаболизма структурных компонентов мышц (Скоромец А. А., 2016, 2019) (4 курса в год с интервалом в 2 месяца, до 15 сеансов). Инструктором 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 которых к комплексной реабилитационной программе костно-суставных нарушений с целью функциональной адаптации конечностей дополнительно назначались технические средства ортопедической направленности: подвижные подставки для рук; накладывание шин (Орешков А. Б. и соавт., 2015; Соколова М. Г. и соавт., 2016).

Падение амплитуды М-ответа менее 0,6 мВ у пациентов со СМА 2 типа и ниже 1,6 мВ у больных СМА 3 типа расценивалось как устойчивое прогрессирование симптоматики нейрогенных контрактур. В схему терапии дополнительно подключали курсовой прием актовегина в дозе 50–200 мг/сутки в сочетании с тиоктовой кислотой (40–80 мг/сутки) до 2 месяцев.

Среди стратегических подходов, оказывающих существенное влияние на течение и прогноз СМА, являлась ранняя диагностика и коррекция нейромышечного сколиоза. При величине угла Кобба менее 10° (1 степень сколиоза) рекомендовалось ношение мягкого корсета не более 6 часов в сутки в периоды наибольшей нагрузки на позвоночный столб (Allam A. M. et al., 2013), сегментарный массаж. При нарастании сколиоза до 10°–25° (2 степень сколиоза)

проводилась терапия, воздействующая на метаболические процессы скелетных мышц (Соколова М. Г. и соавт., 2017; Скоромец А. А., 2016, 2019): креатин моногидрат (500 мг/сутки, до 1 месяца) в сочетании с длительным применением альфакальцидола (1–3 мкг/сутки до 3 месяцев). Назначался курс мезопунктуры нейропептидов (церебролизин, кортексин по 0,1 мл на точку введения, № 10). Рекомендовали пролонгированное применение индивидуализированных ортезов для спины, ношение полужестких 6-рёберных корсетов (Chandran S. et al., 2011). Для коррекции рефлекторно-тонических нарушений, возникающих при сколиозе, проводились курсы адаптивной мануальной терапии с приемами мобилизации и постизометрической релаксации (Bharucha-Goebel D. et al., 2017).

При показателях угла сколиотической деформации в диапазоне 26° – 50° (3 степень сколиоза) с целью предупреждения облитерации внутренних органов рекомендовали индивидуализированный ортез, ношение жёсткого корсета (Labianca L. et al., 2019). При угловом боковом искривлении $\geq 50^{\circ}$ (4 степень сколиоза) и скорости прогрессирования $\geq 10^{\circ}$ в год (La Rosa G. et al, 2017) совместно с ортопедами рассматривался вопрос о целесообразности оперативного лечения (2 ребенка ОГ-2 перенесли оперативное вмешательство в 2017 и 2018 годах с установкой магнитной раздвижной конструкции «Magec System», Германия).

При обследовании двигательных возможностей в ОГ-2, ОГ-3 и ГС-2, ГС-3 в различные периоды течения заболевания было установлено: за год балльная оценка по шкале MHS снизилась у детей ГС-2 на 24,12 % ($p = 0,0022$), в ОГ-2 снижение составило 10,62 % ($p = 0,0019$), в то же время статистически значимых различий между сравниваемыми группами не было получено ($p = 0,1184$). За аналогичный период у пациентов ОГ-3 показатели MHS снизились на 1,75 % ($p = 0,0173$), в то время в ГС-3 отрицательная динамика составила 5,44 % ($p = 0,0032$). Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии существенных различий в функциональном состоянии между исследуемыми группами, что и следовало ожидать, учитывая тяжелый генетический характер

изучаемой патологии (Yuan P. et al., 2015). Однако следует отметить меньшие темпы снижения функциональных возможностей в ОГ-2 и ОГ-3.

Через 3 года показатели функциональных возможностей исследуемых пациентов со СМА 2 и 3 типа, с учётом возрастного критерия, измеренные по шкале RHS, указывали на более тяжелое клиническое течение в ГС-2 и ГС-3: балльная оценка по шкале RHS в ОГ-2 была на 34,55 % выше, чем в ГС-2 ($p = 0,0004$). Подобная тенденция отмечена и у детей ОГ-3, у которых двигательные возможности оказались 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 было выше в ГС-2 и ГС-3: в 2,09 раза у пациентов со СМА 2 типа и в 1,41 раза у детей со СМА 3 типа ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно). Существенно менее выраженная отрицательная динамика функциональных возможностей в ОГ-2 и ОГ-3 свидетельствует о позитивном влиянии тактики персонализированной терапии, построенной с учетом патофизиологических механизмов развития и течения заболевания.

Через 3 года показатели мышечной силы исследуемых пациентов, с учётом возрастного критерия, измеренные по шкале L. McPeak, указывали на различный уровень двигательных возможностей. У детей ОГ-3 значения мышечной силы в дистальных отделах верхних конечностей были в 1,31 раза 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 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 и у детей со СМА 3 типа, у которых наиболее существенные различия в показателях мышечной силы получены в дистальных отделах нижних 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.

Значительный интерес представляют результаты игольчатой ЭНМГ, полученные на различных стадиях развития болезни, что учитывалось для определения тактики персонализированной терапии.

Через 1 год от начала заболевания длительность ПДЕ у детей ОГ-2 увеличилась на 14,83 %, в то время как в ГС-2 рост составил 28,32 % ($p < 0,0001$). Ещё более весомая разница, достигшая трёхкратных 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 % ($p < 0,0312$). Последующий анализ длительности ПДЕ в различные временные промежутки выявил ожидаемое увеличение с разницей в показателях между ОГ-2, ОГ-3 и ГС-2, ГС-3, достигший двух- и трёхкратных значений на протяжении всего исследования. Отмеченная тенденция указывает на различные темпы прогрессирования заболевания и положительный эффект от проводимой комплексной терапии, построенной с учетом патофизиологических механизмов течения заболевания.

Иную ситуацию наблюдали с амплитудой ПДЕ: её рост в первый год заболевания в ОГ-2 составил 50,27 %, в ГС-2 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 время как в ГС-2 зафиксировано увеличение на 24,59 % ($p = 0,9997$). Последующие два года сопровождалось дальнейшим нарастанием амплитуды ПДЕ в ОГ-2 на 22,69 % и в ГС-2 на 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

изменились ($p = 1,000$), спустя 2 года в ОГ-3 отмечалось её 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 время как в ГС-3 её рост составил 13,15 % ($p = 0,8907$). Полученные результаты исследования позволяют, опираясь на имеющиеся в литературе данные (Rutkove S. V. et al., 2010; Boyer J. G. et al., 2014), предположить, что однородность изменений амплитуды ПДЕ в ОГ и ГС может быть обусловлена схожестью течения саногенетических механизмов, но с отличными механизмами развития патофизиологических процессов.

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 трехкратное 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 ($p = 0,0038$). Ещё 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 ($p = 0,0010$).

Полученные нами результаты позволяют с уверенностью утверждать, что интенсивность процессов повреждения мотонейронов была существенно ниже в ОГ-2 и ОГ-3. С нашей точки зрения это является результатом предложенной стратегии персонализированной терапии, основанной на использовании результатов клинико-функционального исследования и ЭНМГ, что позволило замедлить интенсивность процессов нейропатии.

Проведенная через год от начала исследования оценка ПФ как маркера вторичного миопатического повреждения свидетельствует 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 увеличение числа ПФ составило 55,56 %, в ГС-3 этот показатель был выше в 12,6 раза ($p = 0,0481$). Ещё более существенная разница получена при изучении ПФ спустя 2 года: у детей ОГ-2 активность ПФ увеличилась на 70 %, в ГС-2 со СМА 2 типа – в 2,13 раза ($p < 0,0001$), в ОГ-3 прирост составил 77,77 %, в ГС-3 выявлено увеличение количества ПФ почти в 4 раза ($p = 0,0072$). Ожидается, что через 5 лет наблюдения присутствовал рост количества регистрируемых ПФ, однако их активность оставалась выше в ГС-2 и ГС-3 по отношению к пациентам ОГ-2 с разницей в 2,66 раза ($p < 0,0001$) и в 4,74 раза у обследованных больных ОГ-3 ($p < 0,0001$) соответственно.

Признаки неврогенного поражения, характеризующегося увеличением активности ПОВ (Fernández-Mayoralas D. M. et al., 2009), свидетельствуют о более высоких темпах 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 чём свидетельствовало нарастание интенсификации ПОВ, наиболее выраженной 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 нарастание 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 как в ГС-2 – на 50 % ($p = 0,0042$). Меньшие темпы роста активности ПОВ в ОГ со СМА через 3 года от начала заболевания объясняется, с нашей точки зрения, определенной адаптацией к возникающим денервационным процессам, перестройкой и реканализацией

структур аксонов мотонейронов как ответной реакции на проводимую патогенетическую терапию, что согласуется с литературными данными (Kolb S. J. et al., 2016; Higashihara M. et al., 2018).

Значительный интерес представляет обнаруженная этапность снижения амплитуды М-ответа. 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 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 % ($p = 0,0039$). Меньшие темпы аксональной дегенерации отмечены в ОГ-3, в которой падение амплитуды М-ответа составило 9,41 %, в то время как у детей ГС-3 амплитуда снизилась на 14,30 % ($p = 0,0004$). По мере прогрессирования заболевания наблюдалось усиление аксонопатического поражения у детей со СМА, при этом интенсивность процесса была выше в ГС. К концу исследования понижение амплитуды М-ответа у детей ОГ-2 составило 66,01 %, в ГС-2 – 88,47 % ($p = 0,0008$). Подобную ситуацию наблюдали и у детей со СМА 3 типа: в ОГ-3 уменьшение этого параметра составило 26,01 %, в ГС-3 он снизился в 3,29 раза ($p < 0,0001$). Большая сохранность амплитуды М-ответа в ОГ-2 и ОГ-3 может быть обусловлена проводимой персонализированной терапией, направленной на патофизиологические звенья аксоплазматического транспорта, что согласуется с литературными источниками (Shorrock H. K. et al., 2019).

Через 1 год в ОГ-2 и ОГ-3 степень ДМАП 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 выросла на 50,16 % ($p = 0,0212$). Тенденция к существенному разрыву степени ДМАП сохранилась на протяжении всего исследования: спустя 2 года в ОГ-2 степень девиации возросла на 14,48 % с двукратным приростом данного параметра у детей ГС-2 ($p = 0,0004$). За аналогичный период в ОГ-3 ДМАП увеличилась на 43,09 %, в то время у пациентов 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 ($p < 0,0001$). В меньшей степени за аналогичный период наблюдали рост значений ДМАП у детей со СМА 3 типа: они увеличились в 2,23 раза в ГС-3 ($p < 0,0001$).

О выраженности миопатического повреждения судили и по ДСЧП. Через год от начала исследования отметили усиление признаков ДСЧП в исследуемых группах. 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 ДСЧП свидетельствовала о неуклонном прогрессировании миопатического процесса. У детей ОГ-2 показатель ДСЧП увеличился на 18,21 %, в ГС-2 исследуемый параметр повысился в 3,3 раза ($p = 0,0070$). У пациентов ОГ-3 ДСЧП выросла на 25,34 %, в ГС-3 она повысилась на 16,89 % ($p = 0,0279$). За пять лет исследования интенсивность ДСЧП была существенно выше в ГС-2 и ГС-3: в 1,34 раза ($p = 0,002$) и 1,87 раза ($p < 0,0001$) соответственно. Выявленные в процессе исследования статистически значимые различия ДМАП и ДСЧП в ОГ-2 и ОГ-3 убедительно свидетельствуют об эффективности выбранной тактики персонализированной терапии.

При обследовании деформации позвоночника через год от начала исследования рентгенологические показатели свидетельствовали о прогрессировании нейромышечного сколиоза, более выраженного в ГС-2, у пациентов которой величина искривления позвоночника была в 1,79 раза выше, чем в ОГ-2 ($p = 0,0012$). Подобная тенденция отмечена и у детей ГС-3, у которых эти значения в 2,07 раза превосходили аналогичные показатели ОГ-3 ($p = 0,0004$). Через 2 года от предыдущей контрольной временной отметки степень сколиоза наиболее выросла в ГС: в 1,73 раза в группе ГС-2 ($p = 0,0013$) и в 1,89 раза в группе ГС-3 ($p = 0,0004$). Последующие два года сопровождалась утяжелением сколиотической деформации более выраженной в ГС: у детей ГС-2 изучаемый признак в 1,33 раза выше, чем в ОГ-2 ($p = 0,0054$), аналогичный показатель в ГС-3 был выше в 2,3 раза в сравнении с показателями в ОГ-3 ($p = 0,0122$). О значительно более высоком двигательном потенциале у детей ОГ свидетельствует

динамика увеличения степени тяжести сколиотической деформации позвоночника к завершению 5-летнего наблюдения: 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 сколиоза, в то время как в ГС-3 у 10 детей (62,5 %) выявлен сколиоз 2 степени, у 6 (37,5 %) – сколиоз 3 степени. Существенно менее выраженные темпы прогрессирования сколиотической деформации позвоночника в ОГ, по нашему мнению, свидетельствуют о замедлении темпов прогрессирования нейромышечного сколиоза с сохранением большего объема функциональных двигательных возможностей как результата эффективности комбинаторного подхода лечебно-профилактических мероприятий.

Таким образом, предложенная концепция персонализированного подхода к ведению детей со СМА позволила замедлить темпы прогрессирования заболевания и сохранить более высокий уровень двигательных возможностей пациентов.

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 нахождения в отделении реабилитации (Рисунок 1).

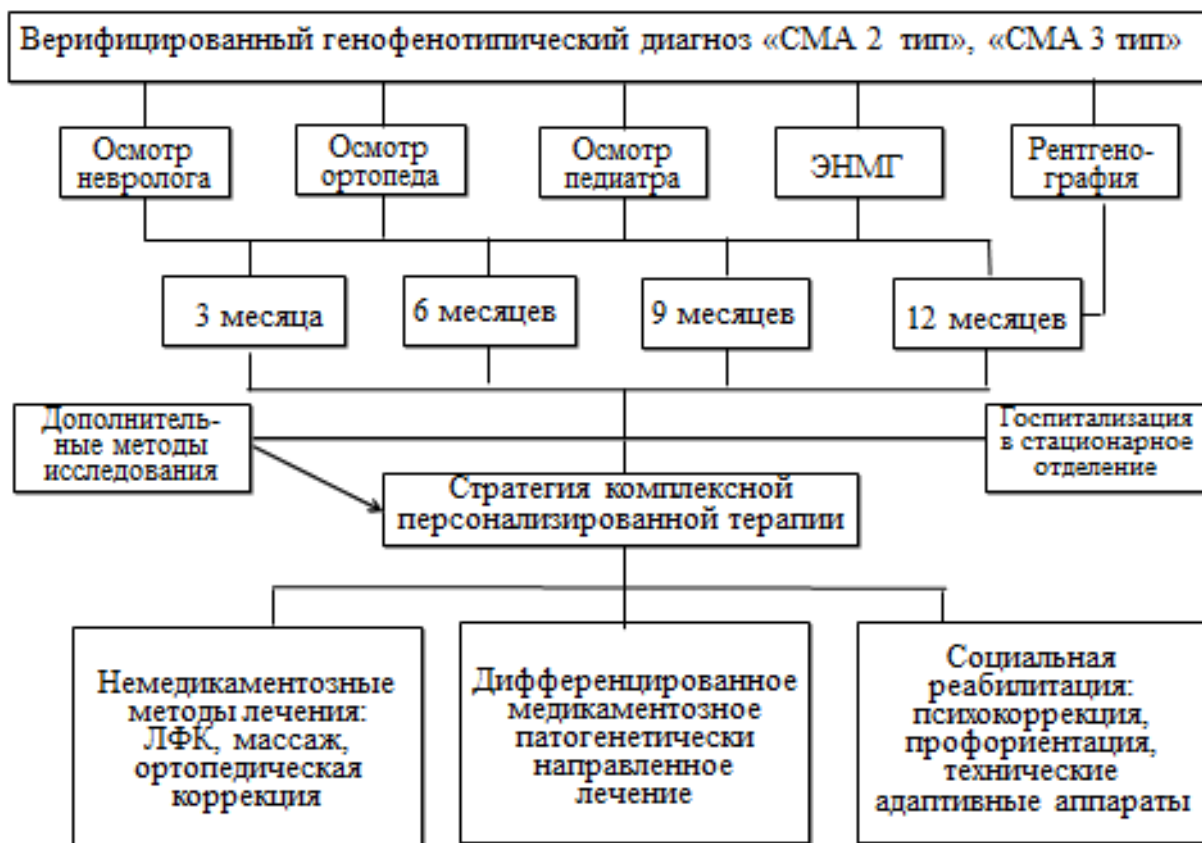


Рисунок 1 – Алгоритм медико-социального и диспансерного наблюдения больных СМА 2 и 3 типа

ВЫВОДЫ

1. Проведенное клинико-электрофизиологическое исследование свидетельствует о различиях в клиническом течении фенотипических вариантов СМА. У детей со СМА 2 типа заболевание протекает в более тяжелой форме, с большей интенсивностью процессов гибели мотонейронов, ранним присоединением вторичного миогенного и неврогенного поражения, быстрым прогрессированием двигательных нарушений в сравнении с пациентами со СМА 3 типа.

2. Применение метода ЭНМГ позволяет более глубоко понять и оценить патофизиологические механизмы развития и течения СМА, что дает возможность применять стратегию комплексной персонализированной терапии и оценивать ее эффективность у детей со СМА.

3. Исследование локализации и степени вторичного миогенного поражения по данным ЭНМГ-исследования позволяет включать в программу реабилитационных мероприятий детей со СМА наименее задействованные в патологический процесс мышечные группы с максимальным использованием их функционального потенциала, что позволяет сохранять двигательные возможности пациентов на более высоком уровне.

4. 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.

5. 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.

6. Для ранней диагностики СМА важен учет анамнестических данных с анализом факторов, провоцирующих дебют заболевания (перенесенные ОРВИ, вакцинация), выявление нарушений в костно-мышечной системе (задержка моторного развития, мышечная гипотония, гипермобильный суставной синдром, дисплазия тазобедренных суставов, патологическая установка стоп).

7. Ранняя диагностика, использование современных шкал для оценки двигательных возможностей пациента и всесторонний анализ результатов ЭНМГ-исследования на основе регулярного мониторинга, применение стратегии персонализированного подхода с включением максимально возможного спектра лечебных и профилактических мероприятий способствует замедлению темпов прогрессирования заболевания, максимально возможному сохранению двигательных возможностей и улучшению качества жизни детей со СМА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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, расширили представление о механизмах саногенеза СМА на различных стадиях течения заболевания, что позволило сформировать персонализированные подходы комплексного патогенетического лечения и выработать клинко-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 патологическом процессе 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 нейропатии, что позволяет более осознанно 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 клинко-функционального паттерна, адекватной тактики ведения на различных стадиях течения заболевания способствуют 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.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С практической и прогностической позиции необходима дифференциация различных фенотипических вариантов СМА с учётом 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 и 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, направленный 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.

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, а также их взаимосвязь с тяжестью развития костно-суставных нарушений в различные периоды течения заболевания, подтвержденных оценочными шкалами, 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 нашего 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новые современные технологии в терапии нейромышечных заболеваний, направленные на замедление их прогрессирования [Текст] / С. К. Евтушенко, М. Р. Шаймурзин, И. С. Евтушенко // **Международный неврологический журнал.** – 2009. – № 4 (26). – С. 9-26. *(Диссертант выполнил анализ и интерпретацию полученных данных, подготовил статью в печать).*

2. Шаймурзин, М. Р. Нейромышечные заболевания у детей: проблемы ранней диагностики и современной медицинской и социальной реабилитации (научный обзор и собственные наблюдения) [Текст] / С. К. Евтушенко, М. Р. Шаймурзин, О. С. Евтушенко // **Международный неврологический журнал.** – 2013. – № 5 (59). – С. 13-31. *(Диссертант выполнил сбор данных, анализ и интерпретацию полученных данных, подготовил статью в печать).*

3. Шаймурзин, М. Р. Спинальные мышечные атрофии у детей: эпидемиология, фенотипические особенности и современные возможности ранней клинико-инструментальной диагностики [Текст] / М. Р. Шаймурзин // **Международный неврологический журнал.** – 2019. – № 4 (106). – С. 98-105.

4. Шаймурзин, М. Р. Приоритетные направления этиотропной терапии у детей со спинальными мышечными атрофиями [Текст] / М. Р. Шаймурзин, И. С. Луцкий // **Вестник гигиены и эпидемиологии.** – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 122-126. *(Диссертант выполнил анализ и интерпретацию полученных данных, подготовил статью в печать).*

5. Шаймурзин, М. Р. Перспективные направления немедикаментозного лечения опорно-двигательного аппарата у детей со спинальными мышечными

атрофиями (обзор литературы) [Текст] / М. Р. Шаймурзин // **Вестник неотложной и восстановительной хирургии.** – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 148-153.

6. Шаймурзин, М. Р. Новый взгляд на молекулярно-генетические аспекты проксимальных спинальных мышечных атрофий у детей (обзор и собственные наблюдения) [Текст] / М. Р. Шаймурзин // **Университетская клиника.** – 2020. – № 1 (34). – С. 55-61.

7. Шаймурзин, М. Р. Особенности электромиографических характеристик у детей со спинальными мышечными атрофиями [Текст] / М. Р. Шаймурзин // **Вестник неотложной и восстановительной хирургии.** – 2020. – Т. 5, № 2. – С. 160-171.

8. Шаймурзин, М. Р. Влияние фенотипической вариации на электронейромиографические показатели у детей со спинальными мышечными атрофиями 2 и 3 типов [Текст] / М. Р. Шаймурзин, И. С. Луцкий, А. В. Морозова, З. И. Яхьяева // **Медико-социальные проблемы семьи.** – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 45-52. *(Диссертант выполнил анализ данных, провел статистический анализ).*

9. Шаймурзин, М. Р. Диагностика физических возможностей и двигательных функций у детей со спинальными мышечными атрофиями: прогресс и проблемы (научный обзор) [Текст] / М. Р. Шаймурзин, А. В. Морозова // **Архив клинической и экспериментальной медицины.** – 2020. – Т. 29, № 2. – С. 198-207. *(Диссертант сформулировал цели и задачи исследования, провел анализ и интерпретацию полученных данных).*

10. Шаймурзин, М. Р. Роль электронейромиографии в формировании терапевтической стратегии у детей со спинальными мышечными атрофиями [Текст] / М. Р. Шаймурзин, И. С. Луцкий, З. И. Яхьяева // **Вестник гигиены и эпидемиологии.** – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 176-184. *(Диссертант выполнил сбор данных, разработал методологию, провел статистический анализ).*

11. Шаймурзин, М. Р. Организация медико-социального сопровождения и диспансерного наблюдения больных со спинальными мышечными атрофиями (обзор литературы) [Текст] / М. Р. Шаймурзин / **Вестник неотложной и восстановительной хирургии.** – 2020. – Т. 5, № 3. – С. 144-153.

12. Шаймурзин, М. Р. Динамика клинико-электронейромиографических проявлений спинальных амиотрофий 2 типа на фоне лечения [Текст] / М. Р. Шаймурзин, А. В. Морозова // **Медико-социальные проблемы семьи.** – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 54-63. (Диссертант выполнил сбор и интерпретацию полученных данных, разработал методологию, провел статистический анализ).

13. Шаймурзин, М. Р. Изучение семиотики двигательных нарушений на различных стадиях заболевания у детей со спинальными мышечными атрофиями 2 и 3 типа [Текст] / М. Р. Шаймурзин, А. В. Морозова // **Архив клинической и экспериментальной медицины.** – 2020. – Т. 29, № 3. – С. 239-245. (Диссертант сформулировал цель и задачи исследования, разработал методологию).

14. Шаймурзин, М. Р. Роль миогенного триггера в тяжести сколиотической деформации у детей с промежуточной формой спинальной мышечной атрофии и методы комплексного воздействия на функциональное состояние нейромышечного аппарата туловища [Текст] / М. Р. Шаймурзин // **Вестник неотложной и восстановительной хирургии.** – 2020. – Т. 5, № 4. – С. 168-177.

15. Шаймурзин, М. Р. Возможности мануальной терапии в коррекции сколиоза у детей со спинальными мышечными атрофиями [Текст] / М. Р. Шаймурзин, И. С. Луцкий, О. С. Евтушенко [и др.] // **Университетская клиника.** – 2020. – № 4 (37). – С. 20-25. (Диссертант сформулировал цель и задачи исследования, разработал методологию исследования).

16. Шаймурзин, М. Р. Перспективные подходы комплексного лечения сопутствующей аксональной невропатии у детей с промежуточной формой спинальной мышечной атрофии [Текст] / М. Р. Шаймурзин // **Вестник гигиены и эпидемиологии.** – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 413-417.

17. Шаймурзин, М. Р. Топико-этиологический паттерн миогенного поражения проксимальных спинальных мышечных атрофий как основа терапевтической концепции воздействия на компенсаторные механизмы периферического нейромышечного аппарата [Текст] / М. Р. Шаймурзин, И. С. Луцкий, А. В. Морозова, М. В. Ефименко // **Медико-социальные**

проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 31-39. (*Диссертант сформулировал актуальность и выводы исследования, разработал методологию исследования*).

18. Шаймурзин, М. Р. Стратегия дифференцированной многоэтапной терапии проксимальных спинальных амиотрофий детского возраста [Текст] / М. Р. Шаймурзин // **Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 408-414.**

19. Шаймурзин, М. Р. Сравнительная оценка результатов мануального тестирования мышц у пациентов со спинальными мышечными атрофиями II и III типа [Текст] / М. Р. Шаймурзин // **Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2020. – № 1 (34). – С. 20-23.**

20. Шаймурзин, М. Р. Инициальные клинические проявления и преморбидные особенности различных фенотипических вариантов (II, III) спинальных мышечных атрофий [Текст] / М. Р. Шаймурзин // **Якутский медицинский журнал. – 2020. – № 1 (69). – С. 24-26.**

21. Шаймурзин, М. Р. Возможности оказания специализированной помощи детям со спинальными мышечными атрофиями 2 типа в контексте коррекции функциональных нарушений мышечного аппарата [Текст] / М. Р. Шаймурзин // **Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2020. – № 2 (35). – С. 5-9.**

22. Шаймурзин, М. Р. Спинальные мышечные атрофии: от современных возможностей к новой стратегии оказания помощи [Текст] / М. Р. Шаймурзин, И. С. Луцкий // **Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 6. – С. 80-93.** (*Диссертант выполнил сбор данных, провел статистический анализ*).

23. Нейромышечные заболевания у детей [Текст]: монография / С. К. Евтушенко, М. Р. Шаймурзин, О. С. Евтушенко. – Донецк: Изд-во «Ноулидж» (донецкое отделение), 2014. – 218 с. (*Диссертант принял ответственность за все аспекты работы, целостность всех частей монографии*).

24. Неврология раннего детского возраста [Текст]: монография / С. К. Евтушенко, О. С. Евтушенко, О. Ю. Сухоносова, И. С. Евтушенко,

А. А. Омельяненко, Е. П. Шестова, М. Р. Шаймурзин [и др.]. – К.: Издатель «Заславский А. Ю», 2016. – 288 с. *(Диссертант подготовил главу монографии).*

25. Шаймурзин, М. Р. Программа реабилитации наследственных мышечных дистрофий и амиотрофий у детей [Текст] / М. Р. Шаймурзин, С. К. Евтушенко, И. С. Евтушенко, Н. В. Яновская // Международный неврологический журнал (Мат. межрегион. науч.-практ. конф. детских неврологов «Проблемы ранней восстановительной неврологии детского возраста», 16 мая 2014 года). – 2014. – № 3 (65). – С. 78-80. *(Диссертант выполнил сбор и анализ данных, подготовил статью в печать).*

26. Шаймурзин, М. Р. Нейромышечные заболевания у детей: многогранность проблемы и перспективы её решения [Текст] / М. Р. Шаймурзин, С. К. Евтушенко, О. С. Евтушенко, И. Х. Байсултанов // Вестник Чеченского государственного университета. – 2015. – № 1 (17). – С. 88-91. *(Диссертант выполнил анализ данных, принял ответственность за все аспекты работы).*

27. Шаймурзин, М. Р. Диагностические возможности ранней идентификации спинальных амиотрофий и перспективы выявления маркеров прогрессии заболевания у детей [Текст] / М. Р. Шаймурзин, З. И. Яхьяева // Вестник медицинского института. – № 1 (13). – 2018. – С. 40-50. *(Диссертант сформулировал цель и задачи исследования, разработал методологию).*

28. Шаймурзин, М. Р. Инновационные подходы нейрореабилитационной терапии проксимальных спинальных мышечных атрофий у детей [Текст] / М. Р. Шаймурзин // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования [Текст]: Сб. мат. Межд. науч.-практ. конф., посв. 30-летию юбилею Мед. института ФГБОУ ВО ЧГУ, Грозный, 22 октября 2020 г. / под ред. З. А. Саидова. – Грозный: Изд-во ЧГУ, 2020. – С. 115-127.

29. Шаймурзин, М. Р. К вопросу о ранней диагностике электронейромиографических триггеров прогрессии костно-мышечных деформаций у пациентов со спинальными мышечными атрофиями 2 и 3 типа [Текст] / М. Р. Шаймурзин, З. И. Яхьяева // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: Сб. мат. Межд. науч.-практ. конф., посв. 30-

летнему юбилею Мед. института ФГБОУ ВО ЧГУ, Грозный, 22 октября 2020 г. / под ред. З. А. Саидова. – Грозный: Изд-во ЧГУ, 2020. – С. 667-676. *(Диссертант сформулировал цель и задачи исследования, разработал методологию).*

30. Шаймурзин, М. Р. Электронеуромиографический паттерн неврогенных и миогенных нарушений у детей со спинальными мышечными атрофиями 2 и 3 типа [Текст] / М. Р. Шаймурзин // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: Сб. мат. Межд. науч.-практ. конф., посв. 30-летнему юбилею Мед. института ФГБОУ ВО ЧГУ, Грозный, 22 октября 2020 г. / под ред. З. А. Саидова. – Грозный: Изд-во ЧГУ, 2020. – С. 680-686.

31. Шаймурзин, М. Р. Модификация платформы реабилитационного лечения пациентов со спинальными мышечными атрофиями (СМА) детского возраста в контексте длительного мониторинга двигательных нарушений и траектории прогрессирования заболевания [Текст] / М. Р. Шаймурзин // Kazach Journal of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2019. – Vol. 3, № 28. – P. 23-30.

32. Шаймурзин, М. Р. Реабилитационная программа костно-суставных нарушений у детей с проксимальными спинальными амиотрофиями [Текст] / М. Р. Шаймурзин // Kazach Journal of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2019. – Vol. 4, № 29. – P. 11-17.

33. О дифференциальной диагностике спинальных амиотрофий I, II, III, IV типов и её роли в прогнозировании и лечении [Текст] / С. К. Евтушенко, М. Р. Шаймурзин, О. С. Евтушенко // Акт. пробл. неврологии: сб. матер. X науч.-практ. конф. неврологов Сев.-Запад. федер. округа РФ с межд. участ. – Сыктывкар, 2017 г. – С. 39-41. *(Диссертант выполнил сбор данных, подготовил тезис).*

34. Шаймурзин, М. Р. Дифференциальные подходы в терапии спинальных мышечных атрофий детского возраста [Текст] / М. Р. Шаймурзин, С. К. Евтушенко / Мат. IX Междисципл. науч.-практ. конгресса с межд. уч. «Детский церебральный паралич и другие нарушения движений у детей». – М., 2019. – С. 212-213. *(Диссертант подготовил тезис).*

35. Shaimurzin, M. R. Bone-articular disorders in children with spinal muscular atrophy (SMA) as leading predictor of skilled rehabilitation. The experience of combinatorial phased orthopedic support [Текст] / M. R. Shaimurzin // Университетская клиника (приложение) (Тез. III Межд. мед. форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь»). – Донецк, 2019. – С. 453.

36. Shaimurzin, M. R. Topical issues of differentiated therapy in children with proximal forms of spinal muscular atrophy (SMA) [Текст] / M. R. Shaimurzin // Университетская клиника (приложение) (Тез. III Межд. мед. форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь»). – Донецк, 2019. – С. 454.

37. Шаймурзин, М. Р. Топико-этиологический паттерн миогенного поражения у детей со спинальными мышечными атрофиями как дополнительный маркер дифференцированного подхода к нейрореабилитации [Текст] / М. Р. Шаймурзин, И. С. Луцкий // Акт. пробл. неврологии: сб. мат. XIII науч.-практ. конф. неврологов Сев.-Запад. федер. округа РФ с межд. участ. – Сыктывкар, 2020. – С. 125-126. (*Диссертант подготовил тезис*).

38. Шаймурзин, М. Р. Основные направления этиотропной терапии спинальных мышечных атрофий [Текст] / М. Р. Шаймурзин, И. С. Луцкий // Акт. пробл. неврологии: сб. мат. XIII науч.-практ. конф. неврологов Сев.-Запад. федер. округа РФ с межд. участ. – Сыктывкар, 2020. – С. 127-129. (*Диссертант выполнил анализ и интерпретацию полученных данных, подготовил тезис*).

39. Шаймурзин, М. Р. Объективизация клинической симптоматики, степени ограничения двигательной активности и выраженности мышечной слабости у детей со спинальными мышечными атрофиями (СМА) [Текст] / М. Р. Шаймурзин // Архив клинической и экспериментальной медицины (прил.) (Тез. II Межд. науч.-практ. online-конф. [Текст] «Инновационные перспективы медицины Донбасса»). – Донецк, 2020. – С. 76.

40. Шаймурзин, М. Р. Новый взгляд на патофизиологические аспекты формирования нейрогенных контрактур у детей со спинальными мышечными атрофиями 2 и 3 типа [Текст] / М. Р. Шаймурзин // Архив клинической и экспериментальной медицины (прил.) (Тез. II Межд. науч.-практ. online-конф.

[Текст] «Инновационные перспективы медицины Донбасса»). – Донецк, 2020. – С. 77-78.

41. Шаймурзин, М. Р. Роль миопатического триггера в развитии нейромышечного сколиоза при спинальных амиотрофиях детского возраста [Текст] / М. Р. Шаймурзин // Архив клинической и экспериментальной медицины (прил.) (Тез. II Межд. науч.-практ. online-конф. [Текст] «Инновационные перспективы медицины Донбасса»). – Донецк, 2020. – С. 78.

42. Шаймурзин, М. Р. Особенности нейродистрофии у детей со спинальными мышечными атрофиями [Текст] / М. Р. Шаймурзин // Архив клинической и экспериментальной медицины (прил.) (Тез. II Межд. науч.-практ. online-конф. [Текст] «Инновационные перспективы медицины Донбасса»). – Донецк, 2020. – С. 101-102.

43. Шаймурзин, М. Р. Диагностика функциональных возможностей и двигательных нарушений у детей со спинальными мышечными атрофиями раннего возраста (1–3 года) [Текст] // М. Р. Шаймурзин // Университетская клиника (приложение) (Тезисы IV Междун. медиц. форума Донбасса «Наука побеждает... болезнь»). – Донецк, 2020. – С. 580-581.

44. Шаймурзин, М. Р. Современная модель системы ранней диагностики субклинических нарушений различных уровней моторной интеграции, возникающих вследствие нейропатии у детей со спинальными мышечными атрофиями [Текст] / М. Р. Шаймурзин // Университетская клиника (прил.) (Тез. IV Межд. медиц. форума Донбасса «Наука побеждает... болезнь»). – Донецк, 2020. – С. 581-582.

45. Шаймурзин, М. Р. Новые направления нейрореабилитации двигательных нарушений у детей со спинальными мышечными атрофиями 2 типа [Текст] / М. Р. Шаймурзин // Университетская клиника (приложение) (Тезисы IV Межд. мед. форума Донбасса «Наука побеждает... болезнь»). – Донецк, 2020. – С. 582-583.

46. Шаймурзин, М. Р. Персонализированные подходы к комплексной терапии спинальных мышечных атрофий 2 и 3 типа [Текст] / М. Р. Шаймурзин,

И. С. Луцкий // Университетская клиника (приложение) (Тез. IV Межд. мед. форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь»). – Донецк, 2020. – С. 584. *(Диссертант выполнил интерпретацию полученных данных, подготовил тезис).*

47. Способ оценки двигательных функций у детей со спинальными мышечными атрофиями в возрасте от 1 года до 3 лет [Текст] / М. Р. Шаймурзин, А. В. Морозова // рационализаторское предложение признано таковым с 09.03.2020 г. и зарегистрировано в журнале регистрации рационализаторских предложений под № 6368.

48. Способ диагностики аксонального и миопатического поражения при спинальных мышечных атрофиях [Текст] / М. Р. Шаймурзин // рационализаторское предложение признано таковым с 04.03.2021 г. и зарегистрировано в журнале регистрации рационализаторских предложений под № 6454.

49. Способ персонализированного лечения спинальных мышечных атрофий у детей [Текст] / М. Р. Шаймурзин // рационализаторское предложение признано таковым с 04.03.2021 г. и зарегистрировано в журнале регистрации рационализаторских предложений под № 6455.

Подано заявление о выдаче патента РФ на изобретение (Заявка № 014630, регистрационный № 2021106795 от 16.03.2021 г.)

АННОТАЦИЯ

М. Р. Шаймурзин. Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы саногенеза, стратегия терапии. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения ДНР, Донецк, 2021.

Целью работы является разработка принципов 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. Для реализации поставленной цели была разработана методика комплексной оценки двигательных возможностей и данных ЭНМГ-исследований с мониторингом степени выраженности возникающего вторичного аксонального и миопатического повреждения у конкретного ребенка. На основе результатов клинико-электронейромиографического исследования определялась стратегия персонализированной комбинированной терапии, которая включала медикаментозные и немедикаментозные методы воздействия, направленные на сдерживание формирования костно-мышечных осложнений и прогрессирования патологических процессов моторной интеграции. Эффективность разработанной методологии долговременной курации доказана статистическим анализом результатов клинико-инструментального исследования. Согласно полученным данным уровень функциональных возможностей, значения мышечной силы были существенно выше у пациентов со СМА основных групп. О более благоприятном течении заболевания у детей основных групп свидетельствовали и результаты инструментальных исследований: интенсивность повреждения мотонейронов спинного мозга, миопатического и аксонального повреждения менее представлены у детей со СМА 2 и 3 типа, выраженность сколиотической деформации позвоночника в меньшей степени представлена у пациентов основных групп. Представленные алгоритмы персонализированной терапии, основанные на результатах клинико-электронейромиографического мониторинга, позволили существенно улучшить клиническое течение заболевания у детей со СМА и в определенной степени замедлить прогрессирование нейродегенеративных процессов спинного мозга.

Ключевые слова: Спинальные мышечные атрофии, функциональные возможности, электронейромиография, терапия.

ABSTRACT

M. R. Shaimurzin. Neurorehabilitation of children with spinal muscular atrophy: mechanisms of sanogenesis, therapy strategy. - The manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.11-nervous diseases. - State Educational Organization of Higher Professional Education "Donetsk National Medical University named after M. Gorky" of the Ministry of Health of the DPR, Donetsk, 2021.

The aim of the work is to develop the principles of complex pathogenetically directed personalized therapy based on the assessment of the clinical and functional state of the motor system of children with spinal muscular atrophy, taking into account the mechanisms of sanogenesis and the strategy for predicting the effectiveness of the treatment process. To achieve this goal, a method was developed for a comprehensive assessment of motor capabilities and data from ENMG studies with monitoring of the severity of secondary axonal and myopathic damage in a particular child. Based on the results of the clinical and electroneuromyographic study, the strategy of personalized combination therapy was determined, which included drug and non-drug methods of influence aimed at curbing the formation of musculoskeletal complications and the progression of pathological processes of motor integration. The effectiveness of the developed methodology of long-term curation is proved by statistical analysis of the results of a clinical and instrumental study. The presented algorithms of personalized therapy, based on the results of clinical and electroneuromyographic monitoring, significantly improved the clinical course of the disease in children with SMA, and, to a certain extent, slowed down the progression of neurodegenerative processes of the spinal cord.

Key words: Spinal muscular atrophy, functional features, electroneuromyography, therapy.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГС	– группа сравнения
ГС-2 / ГС-3	– пациенты со СМА 2 и 3 типа группы сравнения
ДМАП	– девиация максимальной амплитуды потенциалов

ДСЧП	– девиация средней частоты потенциалов
мВ	– милливольт
мкг	– микрограмм
М-ответ	– моторный ответ
ОГ	– основная группа
ОГ-2 / ОГ-3	– пациенты со СМА 2 и 3 типа основной группы
ПДЕ	– потенциал двигательной единицы
ПОВ	– положительная острая волна
ПФ	– потенциал фибрилляции
ПФЦ	– потенциал фасцикуляции
СМА	– спинальная мышечная атрофия
у. е.	– условная единица
ЭНМГ	– электронейромиография
GTF2H2	– general transcription factor III, polypeptide2 (ген, кодирующий субъединицу 4 главного транскрипционного фактора III)
MHS	– модифицированная шкала Хаммерсмит
NAIP	– neuronal apoptosis inhibitory protein (ген, кодирующий белок-ингибитор нейронального апоптоза)
RHS	– revised Hammersmith scale (пересмотренная шкала Хаммерсмит)
SERF1A (H4F5)	– small EDRK-rich factor 1A (ген, кодирующий белок малого EDRK-богатого фактора)
SMN	– survival motor neuron (ген, кодирующий белок выживаемости мотонейронов)