

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:
д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

на тему: «Проксимальная спинальная мышечная
атрофия 5q»

Выполнила:
ординатор 2 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология
Гамидова Д.М.

Красноярск, 2024

Содержание

- I. Введение
- II. Патоморфология
- III. Клинические проявления
- IV. Диагностика и дифференциальная диагностика
- V. Лечение
- VI. Прогноз
- VII. Литература

I. Введение

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) — это тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации α -мотонейронов передних рогов спинного мозга.

Распространенность проксимальной спинальной мышечной атрофии составляет 1 на 6000-10 000 новорожденных. Данные по распространенности заболевания в РФ отсутствуют. Частота носительства заболевания — 1/40-1/50 в популяции в целом. По данным ФГБНУ МГНЦ имени академика Н. П. Бочкова частота носительства мутации в гене SMN1 в России — 1/36 человек и расчетная частота рождения ребенка со СМА 1 на 5184 новорожденных.

II. Патоморфология

Развитие проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q обусловлено мутациями в гене SMN1 (сокращ. от англ. survival motor neuron), кодирующем белок выживаемости мотонейронов. Ген SMN1 картирован на хромосоме 5 в локусе 5q12.2-q13.3 и имеет центромерную копию (SMN2). Оба гена состоят из девяти экзонов (1, 2a, 2b, 3-8) и различаются пятью нуклеотидами в последовательности ДНК [1, 2]. Критической точкой является замена цитозина на тимин в экзоне 7 гена SMN2 (с. 840C>T), создающая сайт связывания для репрессора сплайсинга. Вследствие этого различия в нуклеотидной последовательности основной транскрипт гена SMN2 не содержит экзона 7 и является функционально неполноценным [3]. Однако ген SMN2 также продуцирует полноразмерный функциональный белок, но в относительно малых количествах (до 10%).

К возникновению проксимальной СМА приводят мутации в теломерной копии гена (SMN1). Основным типом мутаций в этом гене являются гомозиготные делеции экзонов 7 или 7-8, которые выявляются у 95% пациентов. Остальные 5% пациентов являются компаунд-гетерозиготами по делеции в одной копии гена SMN1 и точковой мутации в другой, крайне редко — компаунд-гетерозиготами по двум минорным мутациям [4]. Мутации гена SMN2 не могут быть причиной СМА, однако число его копий на сегодня является основным модификатором заболевания. Приблизительно у 80% людей в популяции наблюдается 1-2 копии. Для 5-10% здоровых людей описаны случаи делеции гена SMN2 в гомозиготном состоянии. У пациентов со СМА разнообразие числа копий гена SMN2 гораздо больше и может варьировать от 1 до 6 копий. То небольшое количество функционального белка, продуцируемого центромерной копией гена SMN, способно смягчать тяжесть течения заболевания у пациентов, имеющих увеличенное число копий гена SMN2.

Продуктом гена SMN является белок, состоящий из 294 аминокислотных остатков, с молекулярным весом 38 кДа. Белок функционирует как в ядрах, так и в цитоплазме. В ядрах белок SMN локализуется в сфероподобных структурах, называемых гемами, ассоциированных с тельцами Кахаля, вовлеченных в метаболизм РНК. Белок SMN играет важную роль в сплайсинге пре-рРНК и биогенезе малых ядерных рибонуклеопротеинов, в генной экспрессии на уровне транскрипции, а также участвует в аксональном транспорте мРНК в альфа-мотонейронах.

Снижение уровня белка SMN приводит к аксональным дефектам двигательных нейронов, включая усечение и/или чрезмерное разветвление аксонов, замедление роста, нарушениям в нервно-мышечных синапсах: накоплению нейрофиламентов в пресинаптических терминалях, формированию незрелых постсинаптических терминалей и функциональным аномалиям, нарушению процесса эндоцитоза.

Модификаторы клинического течения заболевания. Клиническое разнообразие проксимальной СМА 5q может объясняться наличием модифицирующих факторов. Модификаторы можно разделить на две основные группы: влияющие на уровень белка SMN и, соответственно, не оказывающие влияния на количество белка SMN.

Факторы, влияющие на уровень белка SMN. На сегодня основным модифицирующим фактором СМА считается ген SMN2 - число его копий и различные внутригенные варианты. Имеются данные о корреляции тяжести течения заболевания и числа копий гена SMN2. Чем больше копий гена SMN2, тем, как правило, менее выражены клинические симптомы СМА. Однако установление типа СМА только на основании числа копий гена SMN2 недопустимо и проводится врачом на основании всей совокупной информации о заболевании у конкретного пациента.

Еще один модифицирующий фактор СМА, связанный непосредственно с центромерной копией гена SMN, — это однонуклеотидная замена с.859G>C в экзоне 7 гена SMN2, которая приводит к образованию нового энхансер-связывающего сайта сплайсинга, результатом чего является включение в транскрипт с гена SMN2 экзона 7. Данный вариант ассоциирован с увеличением в крови количества полноразмерного белка SMN у пациентов со СМА II-III типа.

Факторы, не влияющие на уровень белка SMN. Модификаторов, не ассоциированных с геном SMN и его продуктом, также очень много. С каждым годом открывается все больше механизмов. В последнее время интерес прикован к ряду белков, улучшающих процесс эндоцитоза в синапсах, т. к. недавно было установлено, что именно эндоцитоз является одним из ключевых нарушаемых механизмов при СМА. Эти белки представлены пластином 3 (PLS3) и коронином (CORO1C), нейрокальцином дельта

(NCALD) и кальцийневриноподобным белком (CHP1).

Особый интерес представляет метилирование ДНК, как наиболее стабильная модификация, изменяющая характер экспрессии генов. Была выявлена связь метилирования ряда генов (SLC23A2, NCOR2, DYNC1H1), которые могут быть вовлечены в патогенез СМА, и тяжестью заболевания.

III. Клинические проявления

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 0 типа, или врожденная СМА с послеродовой асфиксией — наиболее тяжелый вариант течения заболевания. На 30-34 неделе беременности отмечают малоподвижность плода. После рождения движения практически отсутствуют, наличие контрактур, трудности с глотанием и дыханием — без обеспечения дыхательной поддержки ребенок погибает.

Проксимальная спинальная мышечная атрофия I типа, или болезнь Верднига-Гоффмана возникает в возрасте до 6 месяцев и характеризуется тяжелой мышечной слабостью. Больные дети не способны держать голову, переворачиваться, сидеть без поддержки. Проксимальная, симметричная мышечная слабость, отсутствие моторного развития и мышечная гипотония являются основными клиническими признаками СМА I типа. Часто отмечают наличие контрактур в коленных и лучезапястных суставах, реже — в локтевых. В неонатальном периоде или в течение первых трех месяцев жизни дети со смертельным прогнозом испытывают трудности с сосанием и глотанием и часто демонстрируют диафрагмальное дыхание. Сама диафрагма не вовлекается в патологический процесс до последней стадии течения заболевания. Нарушения глотания могут приводить к аспирационной пневмонии и летальному исходу. У пациентов наблюдаются фасцикуляции мышц языка и постуральный тремор пальцев. Большинство больных детей со СМА I типа без медицинского сопровождения и особого ухода погибает в возрасте до двух лет.

Проксимальная спинальная мышечная атрофия II типа или хроническая СМА (болезнь Дубовица) имеет более позднее начало в возрасте 6-18 месяцев и менее тяжелое течение. Такие дети сохраняют способность сидеть и удерживать голову самостоятельно. У пациентов со СМА II наблюдаются фасцикуляции мышц языка, тремор пальцев вытянутых рук, фасцикулярные и фибриллярные подергивания мышц проксимальных отделов конечностей, выраженный сколиоз, слабость межреберной мускулатуры, диафрагмальное дыхание. У детей возникают трудности при кашле и глубоком дыхании во время сна для поддержания нормального уровня кислорода и диоксида углерода. Развиваются и прогрессируют скелетные деформации. Характерны также плохой сон ночью, усталость после ночного сна, сонливость в дневное время, возможно развитие утренней гипертензии, (те же изменения, но в более старшем возрасте, развиваются при СМА III типа).

Начало проксимальной спинальной мышечной атрофии III типа (юношеская форма), или болезни Кугельберга-Веландер, варьирует в возрасте начиная с 18 месяцев и до юношеского возраста. Пациенты со СМА III сохраняют способность передвигаться самостоятельно, но могут часто падать или испытывать трудности при подъеме и спуске по лестнице, беге, наклоне, подъеме из положения сидя. Нижние конечности при данном типе заболевания поражены сильнее, чем верхние. У пациентов со СМА III также сохраняется

тремор пальцев вытянутых рук.

При всех типах СМА могут поражаться основные группы дыхательных мышц, включая мышцы вдоха и выдоха и бульбарную мускулатуру, при этом степень поражения и механизмы, ведущие к нарушению дыхания, могут различаться в зависимости от типа СМА и стадии заболевания. Первоначально гиповентиляции, обусловленная нарушением дыхания развивается во сне, но потом и в дневное время. Гиповентиляция во сне приводит к развитию апноэ. Нарушения дыхания – основная причина возникновения осложнений и смертности пациентов со СМА I и СМА II; кроме того, они также могут развиваться у небольшой доли пациентов со СМА III.

При всех типах СМА может выявляться кардиологическая патология (нарушения ритма сердца, кардиомиопатия и т.д.)

IV. Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагноз устанавливается по результатам проведения молекулярно-генетического обследования (обнаружение делеции экзонов 7 или 7-8 в гомозиготном состоянии (т.е. в обеих копиях гена) или точковых замен в гене SMN1 в гомозиготном состоянии или точковой замены и делеции экзона в компаунд-гетерозиготном состоянии).

Основные жалобы и анамнез описаны в разделе «Клиническая картина». Ниже приведены жалобы, требующие отдельного уточнения:

Рекомендуется уточнить жалобы на храп и частые пробуждения во сне, утренние головные боли, сонливость в течение дня, у родителей пациентов со СМА 5q старшего возраста для ранней диагностики гиповентиляции и апноэ сна.

Рекомендуется уточнять частоту инфекционных заболеваний и антибиотикотерапии за последние 6-12 месяцев (в зависимости от кратности наблюдения) у родителей пациентов со СМА 5q для адекватной оценки соматического статуса пациентов.

Рекомендуется уточнять жалобы на нарушения глотания жидкости и/или твердой пищи, ощущение застревания пищи в горле во время глотания, кашель или поперхивание до, во время или после глотания, наличие хриплого или «влажного» голоса после акта глотания, а также влияние процесса приема пищи на качество жизни у родителей пациентов со СМА 5q для исключения дисфагии. Клиническое обследование СМА включает в себя проведение физикального осмотра с акцентом на костно-мышечную систему, и связанных с ней функциональных нарушений. Выбор используемых обследований будет зависеть от аспектов, которые более актуальны для каждой степени тяжести. Данные физикального обследования описаны в разделе «клиническая картина». Ниже отражены особенности физикального обследования:

Рекомендуется оценка физического развития (измерение массы тела и роста) в динамике пациентам со СМА 5q для оценки нутритивного статуса.

Комментарии: у пациентов со СМА часто отмечаются изменения в нутритивном статусе. У лежачих пациентов и пациентов с дисфагией повышается риск недостаточности питания. Сидячие и ходячие пациенты подвержены риску избыточной массы тела/ожирению в связи со снижением энерготрат из-за уменьшения активности при утрате способности к ходьбе. После установления диагноза СМА всем пациентам рекомендуется контролировать рост и массу тела с периодичностью не менее 1 раза в 3-6 месяцев у детей младшего возраста и ежегодно у детей старшего возраста и чаще по показаниям.

Рекомендуется оценка функции жевания и глотания пациентам со СМА 5q для исключения дисфагии

Рекомендуется клиническая оценка дыхания пациентам со СМА 5q для исключения наличия дыхательных нарушений. Периодичность проведения оценки и мониторинга дыхательных функций зависит от клинического состояния и степени прогрессирования болезни у каждого больного. Частота проведения оценки составляет в среднем один раз в 3-6 месяцев у нетяжелых пациентов со СМА II и СМА III. Дыхательные функции оцениваются реже у пациентов, способных к самостоятельному передвижению, в стабильном состоянии, с большей частотой у лежащих пациентов, с нестабильным течением заболевания. С частотой 1 раз в 3 месяца может проводиться оценка дыхания у пациентов, получающих инвазивную вентиляцию легких. Для детей, находящихся на НИВЛ, желательно проводить оценку 1 раз в месяц. При СМА I, если ребенок не находится на НИВЛ, дыхательные нарушения могут нарастать очень быстро, и иногда требуется еще более частая их оценка. Оценка включает определение цвета кожных покровов, эффективности откашливания, частоты дыхания, измерение окружности грудной клетки, определение экскурсии грудной клетки, признаков дисфункции дыхательной мускулатуры (наличие парадоксального дыхания, использование вспомогательной дыхательной мускулатуры).

Рекомендуется осмотр позвоночника пациентам со СМА 5q для исключения сколиоза и кифоза. При всех формах СМА развиваются скелетные деформации. Искривление позвоночника, с пониженным мышечным тонусом, непрерывно прогрессирует на протяжении всей жизни. Также у большинства пациентов развивается кифоз грудного отдела позвоночника разной степени выраженности.

Рекомендуется оценка функционального двигательного статуса по релевантным функциональным шкалам и временным тестам пациентам со СМА 5q для определения исходного статуса пациента, а также для мониторинга двигательных функций и для оценки эффективности патогенетической терапии.

Рекомендуется оценить потребление и выведение из организма микроэлементов, особенно кальция и витамина D, пациентам со СМА 5q с нарушениями нутритивного статуса для контроля за состоянием костной ткани.

Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене SMN1 всем пациентам с подозрением на СМА 5q с целью выявления делеции экзонов 7 или 7-8 и молекулярно-генетического подтверждения диагноза

Не рекомендуется использовать ПЦР-ПДРФ-анализ и другие качественные методы исследования как метода выбора пациентам с подозрением на СМА 5q с целью подтверждения диагноза.

Рекомендуется выполнять поиск точечных мутаций в гене SMN1 методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру пациентам с выявленной делецией в гетерозиготном состоянии с целью установления диагноза.

Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене SMN1 родителям пациента с генетическим подтверждением наличия СМА 5q количественными методами (ПЦР в реальном времени или MLPA-анализом) для прогноза деторождения

Инструментальные исследования для диагностики СМА 5q

Рекомендуется электромиография игольчатая и электронейромиография стимуляционная (одновременно) пациентам с развитием симптомов проксимальной мышечной слабости, с отсутствием или снижением сухожильных рефлексов после 18 месяцев (характерно для СМА III), а также при более раннем развитии этих симптомов, но без типичных клинических проявлений СМА I и II типа с целью установления диагноза

Рекомендуется магнитно-резонансная томография мышечной системы пациентам с проксимальной мышечной гипотонией и мышечной слабостью, не имеющим генетического подтверждения диагноза, с целью дифференциальной диагностики СМА 5q и других нервно-мышечных заболеваний

Рекомендуется биопсия мышцы пациенту с атипичным вариантом спинальной мышечной атрофии, если диагноз СМА 5q не подтвержден генетически, с целью дифференциального диагноза СМА 5q и других нервно-мышечных заболеваний

V. Лечение

Медикаментозная терапия. Медикаментозная терапия СМА 5q подразделяется на патогенетическую — терапию, направленную на коррекцию дефицита белка SMN, с помощью препаратов с различным механизмом действия и симптоматическую терапию (коррекция отдельных симптомов заболевания).

Патогенетическая медикаментозная терапия. Существует несколько подходов к патогенетической терапии. Генозаместительная терапия, применяемая однократно, — препарат онасемноген абепарвовек. Механизм действия данного вида терапии основан на введении функциональной копии гена (трансгена), что приводит к замещению функции дефектного гена SMN1 и восстановлению продукции белка SMN. Применение модификаторов сплайсинга (генетической модификации) гена SMN2 увеличивает экспрессию полноразмерных функциональных белков.

Препарат на основе антисмыслового олигонуклеотида нусинерсен** (препарат вводится интратекально) был зарегистрирован для лечения всех типов СМА в США в декабре 2016 года, одобрен для применения в Европе в мае 2017 года, в Российской Федерации зарегистрирован с 2019 года [58, 59]. Препарат — малая молекула ридиплам** (путь введения препарата-пероральный) был зарегистрирован в США в августе 2020 года и в России в декабре 2020 года. Препарат — онасемноген абепарвовек (препарат вводится внутривенно), представляющий собой не реплицирующийся рекомбинантный аденоассоциированный вирусный (AAV) вектор, который использует капсид аденоассоциированного вируса серотипа 9 (AAV9) для доставки стабильного, полностью функционального трансгена SMN1, был зарегистрирован в США в мае 2019 года, одобрен для применения в Европе в мае 2019 года, в Российской Федерации в декабре 2021 г.

Прямого сравнения лекарственных препаратов не существует в виду сложности набора групп сравнения. Решение о выборе препарата должно приниматься лечащим врачом-неврологом с учетом количества копий SMN2, исходного функционального статуса пациента, пути введения, кратности приема и данных фармакоэкономических исследований. Рекомендуется как можно раньше начинать патогенетическую терапию всем пациентам со СМА 5q после молекулярно-генетического подтверждения диагноза с целью достижения наилучшего терапевтического эффекта. Рекомендуется применение препарата нусинерсен** пациентам с генетически подтвержденным диагнозом СМА 5q с 2 и более копиями гена SMN2, клинически соответствующим СМА 1 типа, в качестве патогенетической терапии заболевания. Применение препарата нусинерсен** было изучено у пациентов, соответствующих СМА 5q 1 типа, в возрасте от 1,7 до 6 месяцев при первом введении в исследовании ENDEAR; продемонстрированы убедительная эффективность и безопасность препарата в этой возрастной группе.

Рекомендуется применение препарата ридиплам** пациентам с генетически подтвержденным диагнозом СМА 5q с 2 и более копиями гена SMN2, клинически соответствующим СМА 1 типа в качестве патогенетической терапии заболевания. Применение препарата ридиплам** было изучено у пациентов, соответствующих СМА 1 типа, в возрасте от 2,2 до 6,9 месяцев при включении в исследовании FIREFISH;

продемонстрированы убедительная эффективность и безопасность препарата в этой возрастной группе. Не показано применение препарата в возрасте младше 2 месяцев ввиду отсутствия данных об эффективности и безопасности препарата в этой возрастной группе.

Рекомендуется применение препарата нусинерсен** пациентам с генетически подтвержденным диагнозом СМА 5q, клинически соответствующим СМА 2 или 3 типа в качестве патогенетической терапии заболевания. Применение препарата нусинерсен** изучено у пациентов, соответствующих СМА 2 или 3 типа, в возрасте от 2 до 9 лет при первом введении в исследовании CHERISH; продемонстрированы убедительная эффективность и безопасность препарата в этой возрастной группе. Применение препарата нусинерсен** изучено у пациентов, соответствующих СМА 2 или 3 типа, в возрасте от 2 до 15 лет при первом введении в исследовании CS2/12; продемонстрированы эффективность и безопасность препарата в этой возрастной группе.

Инtrateкальное введение нусинерсена** может сопровождаться нежелательными явлениями, связанными с проведением люмбальной пункции: повышение температуры тела, головная боль, боль в спине, рвота, постпункционный синдром. Выполнение интратекальной пункции может быть затруднено при наличии тяжелой деформации позвоночника или установленной металлоконструкции. Тяжелый сколиоз и установленная металлоконструкция без окна для выполнения люмбальной пункции являются ограничениями к применению препарата нусинерсен**. При необходимости возможно проведение магнитно-резонансной томографии позвоночника, компьютерной томографии позвоночника, рентгенографии позвоночника, ультразвукового исследования позвоночника, а также консультации врача-нейрохирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога. После введения нусинерсена** могут наблюдаться транзиторные изменения: тромбоцитопения, нарушение свертываемости крови и нефротоксичность. При наличии клинических показаний, необходимо выполнять лабораторный мониторинг следующих показателей: количество тромбоцитов, показатели свертываемости крови, количественное определение белка в моче, исследование ликвора.

Рекомендуется применение препарата рисдиплам** пациентам с генетически подтвержденным диагнозом СМА 5q, клинически соответствующим СМА 2 или 3 типа в качестве патогенетической терапии заболевания. Комментарии: применение препарата рисдиплам** было изучено у пациентов, соответствующих СМА 2 или 3 типа, в возрасте от 2 до 25 лет при скрининге в исследовании SUNFISH; продемонстрированы статистически достоверная эффективность по первичной конечной точке и достаточная безопасность препарата в этой возрастной группе. Исследование продемонстрировало достижение статистически значимых клинических улучшений за 12 месяцев терапии по шкалам MFМ-32 и RULM. Наиболее частыми побочными эффектами применения рисдиплама** могут

быть инфекции верхних дыхательных путей, пневмонии, гипертермия, запоры, назофарингит. Рекомендуется применение препарата онасемноген абепарвовек у пациентов: со СМА с биаллельной мутацией в гене SMN1 и клиническим диагнозом СМА 1-го типа или пациентов со СМА с биаллельной мутацией гена SMN1 и не более чем с тремя копиями гена SMN2 в качестве патогенетической терапии заболевания.

Не рекомендуется применение комбинированной терапии (назначение патогенетической терапии после генозаместительной терапии) или одновременное применение 2 препаратов патогенетической терапии с одинаковой точкой приложения — ген SMN2 (например, нусинерсен** и рисдиплам**), также не рекомендуется применение препаратов нусинерсен** и рисдиплам** на любой стадии СМА 5q пациентам с генетически подтвержденным диагнозом с 0 и 1 копией гена SMN2 в качестве патогенетической терапии заболевания. К комбинированной терапии также следует отнести назначение нусинерсена** или рисдиплама** после применения онасемноген абепарвовек с учётом того, что оказываемый эффект после однократной инфузии, предположительно, сохраняется в течение всей жизни пациента. На данный момент не существует доказательств эффективности и безопасности комбинированной терапии пациентов со СМА по сравнению с монотерапией, в связи с чем комбинированная терапия не должна применяться в рутинной клинической практике. В настоящее время отсутствуют результаты клинических исследований, систематических обзоров, в которых изучается корреляция между уровнем экспрессии белка SMN и выраженностью клинического эффекта. Рекомендуется применение препарата нусинерсен** на доклинической стадии СМА 5q пациентам с генетически подтвержденным диагнозом с 2 или 3 копиями гена SMN2 в качестве патогенетической терапии заболевания

Рекомендуется применение препарата онасемноген абепарвовек на доклинической стадии СМА 5q пациентам с генетически подтвержденным диагнозом с 2 или 3 копиями гена SMN2 в качестве патогенетической терапии заболевания. Применение препарата онасемногена абепарвовек было изучено в исследовании SPRINT у пациентов в возрасте ≤6 недель со СМА и наличием 2 или 3 копий гена SMN2 без клинических симптомов. Промежуточные результаты этого исследования свидетельствуют о потенциальных преимуществах раннего назначения препарата младенцам со СМА с досимптоматической стадией заболевания.

Хирургическое лечение пациентов со СМА 5q, в основном, заключается в выполнении корректирующего инструментального вмешательства на позвоночнике, поскольку использование ортопедических изделий имеет паллиативный характер и не позволяет остановить деформацию. Пациентам так же может потребоваться хирургическое вмешательство в связи с болевым синдромом как при патологии опорно-двигательной

системы, так и в связи с переломами.

Рекомендуется рассмотреть возможность хирургического вмешательства на позвоночнике пациентам со СМА 5q с тяжелым искривлением (угол Кобба для большой кривизны $\geq 50^\circ$) или высокой скоростью прогрессирования ($\geq 10^\circ$ в год) для сохранения баланса туловища, коррекции деформации грудной клетки и улучшения общего качества жизни.

Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения заднего спондилодеза с использованием технологии динамической фиксации по типу «двойных стержней», полисегментные конструкции с или без фиксации таза в зависимости от вовлечения таза в сколиотический изгиб у пациентов со СМА 5q для исправления скелетных деформаций

VI. Прогноз

Болезнь Крейтцфельда-Якоба является фатальным заболеванием. Продолжительность жизни большинства больных не превышает 1 год с момента начала клинических проявлений; а средняя длительность составляет 8 месяцев. Лишь 5-10% заболевших живут в течение 2 и более лет. Наследственная болезнь Крейтцфельда-Якоба в среднем длится около 26 месяцев

VII. Литература

1. Brzustowicz L.M., Lehner T., Castilla et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2 – q13.3. // Nature. 1990. V. 344. P. 540-541.
2. Burglen L., Lefebvre S., Clermont O. et al. Structure and organization of the human survival motor neuron (SMN) gene. // Genomics. 1996a. V. 32. P. 479-482.
3. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей.// Авторы: Влодавец Д.В, Харламов Д.А., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., 2013; 32 стр. http://ulgb3.ru/doc/211218_10-58.pdf
4. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. // Cell. 1995. V.80. P. 155-165.
5. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей.// Авторы: Влодавец Д.В, Харламов Д.А., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., 2013; 32 стр. http://ulgb3.ru/doc/211218_10-58.pdf
6. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей.// Авторы: Влодавец Д.В, Харламов Д.А., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., 2013; 32 стр. http://ulgb3.ru/doc/211218_10-58.pdf
- 7.