

Приложение
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЁНКА**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ПЕДИАТРИИ**

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ПО НОЗОЛОГИИ
«5q-АССОЦИИРОВАННОЙ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ
АТРОФИИ (СМА)»**

ТАШКЕНТ 2025

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор
ЦРПКМР
Акилов Х.А.
«14» сеп 2025 год

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор
РСНМНЗМвР
Надырханова Н.С.
«14» сеп 2025 год

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор
РСНМЦ
Абдуқомов А.А.
«16» сеп 2025 год

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ПО НОЗОЛОГИИ
«5q-АССОЦИИРОВАННОЙ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ
АТРОФИИ (СМА)»**

Оглавление

Национальный клинический протокол диагностики и лечения по нозологии «5q-АССОЦИИРОВАННОЙ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ»	5
Национальный клинический протокол медицинских вмешательств по нозологии «5q-АССОЦИИРОВАННОЙ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ»	40
Национальный клинический протокол профилактики и реабилитации по нозологии «5q-АССОЦИИРОВАННОЙ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ»	44
Национальный клинический протокол паллиативной медицинской помощи по нозологии «5q-АССОЦИИРОВАННОЙ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ»	52

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«5q-АССОЦИИРОВАННОЙ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ
АТРОФИИ»**

Ташкент – 2024

1. Вводная часть

Код(ы):

МКБ-10:	
Код	Спинальная мышечная атрофия и родственные синдромы (G12)
G12.0	Детская спинальная мышечная атрофия, I тип [Верднига-Гоффмана]
G12.1	Другие наследственные спинальные мышечные атрофии: Спинальная мышечная атрофия <ul style="list-style-type: none">○ детская форма, тип II○ юношеская форма, тип III [Кугельберга-Веландера]○ форма взрослых, тип IV
Ссылка	https://mkb-10.com/
МКБ-11:	
Код	Спинальные мышечные атрофии (8B61)
8B61.0	Спинальная мышечная атрофия ранняя детская форма, тип I
8B61.1	Поздняя спинальная мышечная атрофия, тип II
8B61.2	Юношеская форма спинальной мышечной дистрофии, тип III
8B61.3	Спинальная мышечная атрофия взрослых, тип IV
Ссылка	https://mkb-11.com/

Дата разработки протокола: 2025 год

Дата пересмотра протокола: 2028 год или по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах.

Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта:

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребёнка, отделение «Скрининг матери и ребёнка»

Список основных авторов, дополнительного коллектива авторов:

- 1 Шамансуров Шаанвар Шамурадович главный детский невролог МЗ РУз, председатель Ассоциации детских неврологов РУз, заведующий кафедрой детской неврологии имени профессора Шамансурова Шамурад Шарасуловича, Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (ЦРПКМР), профессор, ScD
- 2 Шамсиддинова Мархабо Анваровна Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Здоровья Матери и Ребёнка, отделение «Скрининг матери и ребёнка», детский невролог, генетик, Ташкентская Медицинская Академия, PhD-докторант, врач высшей квалификационной категории (вкк)
- 3 Шарипова Мадина Каримовна главный генетик МЗ РУз, заместитель директора Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Здоровья Матери

		и Ребёнка (РСНПМЦЗМиР), отделение «Скрининг матери и ребёнка», ScD
4	Нурматова Шоира Октябрьевна	Главный врач Республиканской детской психоневрологической больницы (РДПНБ) им. У.К.Курбанова, Ph.D., врач-невролог высшей квалификационной категории (вкк)
5	Туйчибаева Нодира Мираталиевна	Ташкентская Медицинская Академия, директор магистратуры по медицинской генетике, доцент кафедры неврологии и медицинской психологии, ScD
6	Савва Наталья Николаевна	Ректор АНО ДПО «Академия паллиативной педиатрии Савва», эксперт по детской паллиативной помощи Экспертного совета при Научно-практическом медицинском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ РУз, доцент, PhD
7	Шагиясова Жамиля Акиловна	Заведующая отделением неврологии, Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Педиатрии, PhD
8	Ахмедов Ильхом Рахимжанович	Детский невролог, Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Здоровья Матери и Ребёнка, отделение «Скрининг матери и ребёнка»
9	Махмудов Аброрхон Саидмусаевич	Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Педиатрии
10	Хамроев Фархад Шарафович	Заместитель главного врача по лечебным вопросам Республиканской детской психоневрологической больницы (РДПНБ) им. У.К.Курбанова, врач-ортопед высшей квалификационной категории (вкк), ScD
11	Ибадов Бекзод Абдусаттарович	Ташкентская Медицинская Академия, ассистент кафедры неврологии и медицинской психологии, PhD докторант

Рецензенты:

–	Омонова Умида Тулкиновна	Доцент кафедры Неврологии, детской неврологии и медицинской генетики, Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, ScD
–	Джаксыбаева Алтыншаш Хайруллаевна	Заведующая кафедрой неврологии Медицинского Университета Астаны, профессор, д.м.н.
–	Andoni Urtizberea	профессор Института Миологии, руководитель Летней школы миологии (AcadeMYO), основатель и председатель Myologie Sans Frontières, координатор руководящего комитета Регистра пациентов со СМА во Франции, Париж

Клинический протокол обсужден и рекомендован к утверждению на заседании Ассоциации детских неврологов Узбекистана, «___»_____2025года, протокол №___.

Экспертная оценка специалистов Экспертной группы при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан:

1	Баситханова Эльмира Иркиновна	Заместитель министра здравоохранения РУз, врач анестезиолог-реаниматолог
2	Абдукаюмов Абдуманнон Абдумаджидович	Директор Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Педиатрии, ScD
3	Хегай Татьяна Рудольфовна	Ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией геномно-клеточных технологий Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, Председатель Ассоциации биомедицинских технологий Республики Узбекистан, ScD
4	Саидазизова Шахло Хибзиддинова	Доцент кафедры детской неврологии имени профессора Шамансурова Шамурад Шарасуловича, Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (ЦРПКМР), ScD
5	Тилаков Акбар Буриевич	Директор Республиканского центра детской ортопедии, ортопед-травматолог, ScD

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

Список сокращений, используемых в протоколе:

БиПАП	от англ. Biphasic Positive Airway Pressure, ВРАР, BiРАР
ДН	дыхательная недостаточность
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ИАПФ	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИИВЛ	инвазивная искусственная вентиляция легких
кДа	Килодальтон
КТ	компьютерная томография
КФК	креатинфосфокиназа (синоним – креатинкиназа)
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
МРТ	магнитно-резонансная томография
НИВЛ	неинвазивная искусственная вентиляция легких
ОФV1	объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха
ПДЕ	потенциалы двигательных единиц
ПДРФ	Полиморфизм длин рестриционных фрагментов (способ исследования геномой ДНК)
ПСВ	пиковая скорость выдоха
ПСК	пиковая скорость кашля
ПФМ	программа физического менеджмента
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
СиПАП	от англ. Constant Positive Airway Pressure, СРАР
СМА	спинальная мышечная атрофия

СМА 0	спинальная мышечная атрофия, тип 0
СМА I	спинальная мышечная атрофия, тип I
СМА II	спинальная мышечная атрофия, тип II
СМА III	спинальная мышечная атрофия, тип III
СМА IV	спинальная мышечная атрофия, тип IV
ТСР	технические средства реабилитации
ФЖЕЛ	функциональная жизненная емкость легких
УУР	уровень убедительности рекомендаций
УДД	уровень достоверности доказательств
ЭКГ	электрокардиография
ЭМГ	Электромиография
ЭНМГ	электронейромиография
ЭХО-КГ	Эхокардиография
MLPA	мультиплексная амплификация лигированных зондов (от англ. Multiplex Ligationdependent Probe Amplification)
NIPPV	неинвазивная вентиляция легких положительным давлением (от англ. Noninvasive Positive Pressure Ventilation)
SpO ₂	сатурация кислородом артериальной крови, измеренная неинвазивным способом с помощью чрескожной пульсоксиметрии (англ. mean nighttime oxuhemoglobin saturation)
SpCO ₂	Насыщение крови углекислым газом, измеренная неинвазивным способом с помощью чрескожной капнометрии

Термины и определения

- Авто СИПАП (англ. Auto CPAP; по номенклатуре медицинских изделий - Аппарат искусственной вентиляции легких с постоянным положительным давлением (CPAP) для новорожденных, Аппарат искусственной вентиляции легких с постоянным положительным давлением (CPAP) для домашнего использования) — это СИПАП (см. далее) с автоматической настройкой давления нагнетаемого воздуха, определяющие уровень необходимого давления, подающие воздушный поток только в момент остановки дыхания, постепенно увеличивая его до тех пор, пока не произойдет вдох;
- БиПАП (от англ. Biphasic Positive Airway Pressure, BIPAP, BiPAP), по номенклатуре медицинских изделий — Аппарат искусственной вентиляции легких с двухфазным положительным давлением (BIPAP) переносной, Аппарат искусственной вентиляции легких с двухфазным положительным давлением (BIPAP) для домашнего использования) — двухфазная вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях — это аппарат, создающий на вдохе и выдохе пациента давление различного уровня.
- Гипертрофия миокарда — это патологическое утолщение стенок сердца.
- Денситометрия — это неинвазивный метод определения минеральной плотности костной ткани.
- Дилатация камер сердца — это патологическое увеличение объема камер сердца.
- Дисфункция миокарда — это нарушение его функции; дисфункция бывает систолической (снижение сократимости миокарда), диастолической (замедление расслабления мышцы сердца) и электрической (нарушение распространения электрической деполяризации и реполяризации по сердечной мышце).
- Кардиомиопатия — это гетерогенная группа ассоциированных с миокардом заболеваний, сопровождающихся механической и/или электрической дисфункцией, обычно (но не всегда) приводящих к гипертрофии или дилатации и имеющих различные (часто генетические) причины.

- Капнография — это измерение и цифровое отображение концентрации или парциального давления углекислого газа во вдыхаемом и выдыхаемом газе во время дыхательного цикла пациента.
- Капнометрия - это чрекожное измерение и цифровое отображение парциального давления углекислого газа в крови пациента.
- Кислотно-основное состояние (кислотно-щелочной баланс, кислотно-щелочное состояние, КЩС) – это соотношение концентраций ионов водорода H⁺ и гидроксильных групп ОН в биологических жидкостях организма.
- Контрактура – это ограничение пассивных движений в суставе.
- Патологическая установка конечности или сегмента конечности — это патологическое положение конечности или ее сегмента, возникшее в результате изменения мышечного тонуса при сохраненном объеме движений в суставе(ах).
- Пульсоксиметрия — это метод, позволяющий определить содержание O₂ в крови и частоту пульса в минуту.
- Сердечная недостаточность — это снижение способности сердца обеспечивать насосную функцию, бывает острой и хронической.
- Сколиоз — это трехплоскостная деформация позвоночника.
- Субмаксимальный режим нагрузки — это режим, для которого характерны отсутствие одышки, чувства утомления и боли в мышцах.
- Электромиография (ЭМГ, ЭНМГ, миография, электронейромиография: мио — мышцы и ...графо — пишу) — это метод исследования биоэлектрических потенциалов, возникающих в скелетных мышцах человека и животных при возбуждении мышечных волокон; регистрация электрической активности мышц.
- Энтеральное питание — это введение питательных веществ (в том числе в виде специализированных и/или лечебных питательных смесей) в желудочно-кишечный тракт (перорально, через зонды и стомы) с целью поддержания нутритивного статуса и/или коррекции нутритивной (белково-энергетической) недостаточности в соответствии с возрастными нормами и текущими потребностями больного в энергии, белке, жирах, углеводах, витаминах, минералах и микроэлементах.

Пользователи протокола по данной нозологии:

Детский невролог	Психолог
Генетик	Нутрициолог
Педиатр	Нейрофизиолог
Анестезиолог-реаниматолог	Ортопед-травматолог
Врач лечебной физкультуры	Нейрохирург
Врач-физиотерапевт	Гастроэнтеролог
Пульмонолог	Детский кардиолог
Врач общей практики	Врач-терапевт
Логопед	Другие специалисты, работающие с больными СМА

Категория пациентов в данной нозологии: дети в возрасте от 0 до 18 лет.

Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

Шкала определения уровней достоверности доказательств

УДД*	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств (УДД)
------	---

1	Систематический обзор РКИ с применением метанаализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением метанаализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Примечание*: УДД – уровень достоверности доказательств

Шкала определения уровней убедительности рекомендаций

УУР*	Расшифровка
A	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
B	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Примечание*: УУР – уровень убедительности рекомендаций

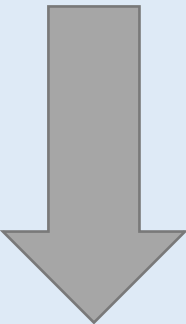
Комбинации уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций

УДД*		Критерии определения УУР*	Итоговый УУР*
1	Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры исследований с контролем референсным методом	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокие или удовлетворительное; методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными.	A
		Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными.	B
		Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными.	C
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокие или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными.	A
		Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными.	B
		Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными.	C

3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными.	В
		Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными.	С
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая		С
5	Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов.		С

Примечание*: УДД/УУР – уровень достоверности доказательств/убедительности рекомендаций.

Иерархия качества доказательств для диагностических вмешательств

Шкала УДД + УУР	Качества доказательств	
1 А	Доказательства самого высокого качества	
1 В		
1 С		
2 А		
2 В		
2 С		
3 В		
3 С		
4 С		
5 С		Доказательства самого низкого качества

2. Основная часть

2.1. Введение

В эпоху динамического развития молекулярной медицины все более актуальными становятся вопросы раннего выявления врождённых и наследственных заболеваний. Современные достижения в молекулярно-генетической диагностике и разработках генной терапии и болезнь-модифицирующих препаратов меняют тактику лечения, прогноз жизни пациента и профилактику ранее считавшихся фатальными ряда наследственных

заболеваний. Своевременное начало генной и патогенетической (таргетной) терапии на доклиническом уровне заболевания позволяет снизить уровень инвалидизации и смертности, улучшить качество жизни пациентов с орфанными заболеваниями.

Нервно-мышечные заболевания – одна из наиболее обширных групп наследственных заболеваний нервной системы, которая характеризуется значительной генетической гетерогенностью [1]. В структуре наследственных нервно-мышечных заболеваний с высокой частотой распространения проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) является одним из наиболее тяжёлых и фатальных наследственных заболеваний. СМА долгое время считалась основной причиной наследственной смертности в младенчестве во всем мире [7,9], занимая второе место по заболеваемости после муковисцидоза.

Заболеваемость СМА оценивается на уровне 1 на 6000–11000, или приблизительно 7,8–10 на 100 000 живых новорожденных. Примерная панэтническая частота заболевания составляет 1 на 11 000 населения [2]. Частота носительства мутации в гене SMN1 достаточно высока и оценивается от 1:38 до 1:70 [2], что имеет большое значение в связи с распространённостью кровнородственных браков в популяции нашей республики. Данные по распространённости заболевания и частоте носительства СМА в РУз отсутствуют.

Недавние терапевтические достижения дали надежду семьям и пациентам, компенсируя дефицит белка моторных нейронов выживания (SMN) с помощью генной терапии или других генетических манипуляций. В 2016 году нусинерсен стал первым препаратом, одобренным для лечения СМА Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) в США (США) [10]. Два других препарата были впоследствии одобрены FDA и EMA: онасемноген абепарвовек и ридиплам [10].

2.2. Определение

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) является аутосомно-рецессивным нервно-мышечным заболеванием. Заболевание, характеризующееся дегенерацией альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга, приводит к прогрессирующей и симметричной слабости проксимальных мышц [3–7]. В частности, к основным клиническим проявлениям СМА относятся гипотония, мышечная слабость, денервация с последующей дыхательной и нутритивной недостаточностью и атрофией различной степени выраженности в зависимости от генотипа [8].

2.3. Этиология и патогенез

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 [15, 16].

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 [17]. 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 [18].

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 [24, 25].

Модификаторы клинического течения заболевания: клиническое разнообразие проксимальной СМА 5q может объясняться наличием модифицирующих факторов. 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 [26]. Чем больше копий гена SMN2, тем, как правило, менее выражены клинические симптомы СМА. В обычной популяции (без СМА) примерно у 10–15 % людей SMN2 вовсе отсутствует [96]. Копийность гена SMN2 у пациентов с СМА варьирует, как правило, от одной до четырёх-пяти (крайне редко — до восьми) [97, 90]. **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 [26].**

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 [27].

В случае гетерозиготного носительства делеции экзонов 7 или 7–8 гена SMN1 и отсутствия патогенных вариантов на втором аллеле этого гена СМА не развивается. Помимо СМА, других заболеваний, связанных с патогенными вариантами в гене SMN1, в настоящее время не описано.

2.4. Классификация

СМА подразделяется на пять типов в зависимости от степени тяжести симптомов, возраста проявления первых клинических симптомов заболевания, наивысшего достигнутого двигательного уровня и генотипа (таблица 1) [11]. Обычно тяжесть клинических проявлений обратно пропорциональна количеству копий SMN2. SMN2 может лишь частично компенсировать потерю SMN1, что приводит к дефициту, но не к полному истощению белка SMN [12]. Данные литературы показали, что пациенты со СМА имеют нормальные или выше среднего когнитивные способности [13,14].

Таблица 1

Тип СМА	Возраст начала	Моторные навыки	Другие характеристики	Продолжительность жизни*	Кол-во копий SMN2
0	Внутри-утробно	Нет	Снижение подвижности в утробе матери Тяжелая неонатальная слабость и гипотония Арефлексия	<6 мес.	1

			Дыхательная недостаточность при рождении Контрактуры суставов Лицевая диплегия Дефекты межпредсердной перегородки		
I	0-6 мес.	некоторый контроль головы, может сидеть с поддержкой	Плохой контроль головы Парадоксальное дыхание Мышечная слабость и гипотония Арефлексия или гипорефлексия Различные трудности с сосанием и глотанием	<2 лет	1 / 2 / 3
II	6-18 мес.	Сидит, никогда не может стоять Самостоятельно	Задержка развития с потерей двигательных навыков Гипорефлексия Слабость проксимальных мышц Постуральный тремор или тремор пальцев	> 2 лет	2 / 3 / 4
III	>18 мес.	Самостоятельная ходьба	Слабость проксимальных мышц Потеря двигательных навыков Утомляемость Постуральный тремор или тремор пальцев Потеря коленных рефлексов	Нормальная	2 / 3 / 4
IV	взрослые	Все моторные навыки	Очень легкая, но прогрессирующая мышечная слабость, утомляемость	Нормальная	≥4

* (при естественном течении заболевания)

3. Методы, подходы и процедуры диагностики

Окончательный 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).

3.1. Диагностические критерии

3.1.1. Клиническая картина заболевания

Клиническая картина заболевания может быть вариабельной в зависимости от типа СМА и возраста ребёнка на момент манифестации первых клинических признаков болезни (таблица 2).

Таблица 2



СМА 0 типа (пренатальная, внутриутробная)

С послеродовой асфиксией является врожденной и при рождении проявляется выраженной слабостью, гипотонией, и респираторным дистрессом. В анамнезе могут быть ограничения движений плода в утробе матери, врожденные контрактуры суставов, арефлексия и дефект межпредсердной перегородки. У пациентов со СМА 0 типа наблюдаются тяжелые респираторные нарушения. Заболевают и умирают в течение первых шести месяцев жизни [29]. Пациенты со СМА 0 типа имеют 1 копию SMN2.



СМА I типа (инфантильная форма, болезнь Верднига- Гоффмана) (OMIM#253300)

Является наиболее распространенной формой СМА (50–60% случаев) и проявляется в начале первых шести месяцев жизни, с выраженной слабостью и генерализованной гипотонией, слабыми двигательными способностями, арефлексией, затруднением при кормлении, глотании, откашливании и дыхании, развитием прогрессирующей хронической гиповентиляционной дыхательной недостаточности и снижения силы кашлевого рефлекса (вплоть до полного отсутствия), дисфагии (снижение самостоятельной способности глотать вплоть до полного отсутствия), тяжелой нутритивной недостаточности, аспирации, острых дыхательных и метаболических нарушений, быстро прогрессирующих тяжелых множественных контрактур суставов и деформаций грудной клетки и позвоночника, преждевременной смертью в течение 24 месяцев [30]. Средний возраст появления симптомов составляет 2,5 месяца. Заболевшие дети могут приобрести контроль над головой и способность перекачиваться, но затем теряют эти способности до шестимесячного возраста. У них характерная «колоколообразная» грудная клетка и брюшное дыхание за счет слабости межреберных дыхательных мышц с сохранением диафрагмальные мышцы. Также могут наблюдаться фасцикуляция языка [29]. СМА I типа иногда подразделяют на IA (или тип 0, см. выше), IB: начало <3 месяцев, IC: начало 3-6 месяцев. Пациенты со СМА I типа обычно имеют 2 копии SMN2. [31].



СМА II типа (хроническая СМА, болезнь Дубовица) (OMIM#253550)

Двигательные симптомы обычно появляются после первых 6 месяцев. жизни. Дети со СМА II типа могут достигать двигательных показателей медленно и только при поддерживающем уходе, они могут достичь способности сидеть самостоятельно. Более

того, они могут стоять с поддержкой, но никогда не могут ходить без посторонней помощи [32]. Иногда СМА 2-го типа дополнительно разделяют на подтипы 2a и 2b. СМА 2b типа отличается от 2a кратковременной возможностью пациентов стоять или даже делать несколько шагов при посторонней поддержке [99, 100, 101]. Общие клинические проявления включают в себя прогрессирующую слабость проксимальных мышц, отсутствие мышечного тонуса, тремор рук, снижение или отсутствие глубоких сухожильных рефлексов, сколиоз и прогрессирующая мышечная слабость дыхательных мышц, являющаяся причиной рестриктивного заболевания легких, потенциально приводящему к смерти. Эти пациенты составляют примерно 30% случаев и обычно имеют 3 копии SMN2 [33].



**СМА типа III
(юношеская
форма, болезнь
Кугельберга-
Веландер)**
(OMIM#253400)

Симптомы начинаются после 18 месяцев и неоднородны. У пациентов наблюдается прогрессирующая слабость проксимальных мышц, ноги поражены более выражено, чем руки [31]. СМА III можно подразделить на тип IIIa (клинические симптомы до трехлетнего возраста) и тип IIIb (клинические симптомы после трехлетнего возраста). Дети обычно достигают основных этапов, включая самостоятельную ходьбу, но уровни их моторных навыков сильно различаются. Некоторые дети едва могут встать с положение сидя и пройти несколько шагов без посторонней помощи, в то время как другие ходят хорошо и могут подниматься по лестнице [34]. СМА III встречается примерно у 10% пациентов, и у большинства из них имеется 3 или 4 копии SMN2 [33].



**СМА IV типа
(взрослая)**
(OMIM#271150)

Является наименее распространенной формой СМА (<5% случаев), продолжительность всей жизни нормальная [29]. СМА IV была добавлена к этой классификации для описания пациентов с начало в зрелом возрасте (>18 лет) и легкое течение. В эту группу входят пациенты, которые могут ходить во взрослом возрасте и не имеют проблем с дыханием и питанием [35]. Обычно имеют от 3 до 5 копий SMN2 [31].

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, откашливания и глотания, могут различаться в зависимости от типа СМА и стадии заболевания. Первоначально гиповентиляция, обусловленная нарушением дыхания из-за слабости мышц, развивается во сне, но потом и в дневное время. Гиповентиляция во сне приводит к развитию апноэ.

Нарушения дыхания (хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, снижение или отсутствие кашлевого рефлекса) и глотания (дисфагия, аспирация) – основная причина возникновения осложнений и смертности пациентов со СМА I и II типа; кроме того, они также могут развиваться у небольшой доли пациентов со СМА III тип.

Кроме того, часто развивается гипотрофия, гипостатура, нутритивная (белково-энергетическая) недостаточность, ведущая к метаболическим и другим нарушениям, остеопорозу, тяжелым контрактурам конечностей, деформации позвоночника и грудной клетки.

При всех типах СМА может выявляться кардиологическая патология (нарушения ритма сердца, кардиомиопатия и т.д.), а также осложнения, связанные с маломобильностью пациента (переломы позвоночника и конечностей, хронические атонические запоры, мочекаменная болезнь и др.).

3.1.2. Жалобы и анамнез

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

В	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 [37].
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

С	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 [38].
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С	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 [37].
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С	Рекомендуется уточнять жалобы на неэффективность кашля (для своевременного выявления недостаточной очистки нижних дыхательных путей от секрета и гиповентиляции, в первую очередь у пациентов со СМА I и II типа).
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С	Рекомендуется уточнять наличие у пациентов со СМА симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, запора, тошноты или рвоты (для своевременной диагностики нарушения работы желудочно-кишечного тракта) [39, 102, 62, 103].
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.3. Объективные и физикальные обследования

С практической позиции целесообразно дифференцировать пациентов на основании их функционального статуса (таблица 3).

Таблица 3

«Предсимптомный» пациент (presymptomatic)	у пациента еще не проявляются симптомы заболевания, но диагноз СМА генетически подтвержден (чаще всего в рамках проведения неонатального скрининга на СМА), самая важная и короткая стадия – время небольшого «терапевтического окна», когда эффективность терапии самая высокая (предсимптоматическая стадия)
«Лежачие пациенты» (non-sitters)	не могут сидеть без посторонней помощи (поздняя неамбулаторная стадия)
«Сидячие пациенты» (sitters)	могут самостоятельно сидеть, но не могут ходить без посторонней помощи (ранняя неамбулаторная стадия)
«Ходячие пациенты» (walkers)	могут самостоятельно ходить (амбулаторная стадия)

Клиническое обследование СМА включает в себя проведение физикального осмотра с акцентом на костно-мышечную систему, желудочно-кишечный тракт, нутритивный статус, а также неврологический осмотр и оценку имеющихся функциональных нарушений дыхания и глотания. Выбор используемых обследований будет зависеть от аспектов, которые более актуальны для каждой степени тяжести. Данные физикального обследования описаны в разделе «клиническая картина заболевания».

Ниже отражены особенности физикального обследования [36]:

C **Рекомендуется** оценка физического развития (измерение массы тела и роста) в динамике пациентам со СМА 5q для оценки нутритивного статуса [40].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4)

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 со СМА III и IV подвержены риску избыточной массы тела/ожирению в связи со снижением энергозатрат из-за уменьшения активности при утрате способности к ходьбе. После установления диагноза СМА всем пациентам рекомендуется контролировать рост и массу тела с периодичностью еженедельно у детей до 1 года, ежемесячно у детей от 1 года до 3-х лет, не менее 1 раза в 3 месяца у детей младшего возраста от 3 до 6 лет, 1 раз в 6-12 месяцев у детей старшего возраста и подростков (или чаще – по показаниям).

C **Рекомендуется** оценка функции жевания и глотания пациентам со СМА 5q для исключения дисфагии [39,41].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: отдельное внимание при осмотре уделяется возможным нарушениям глотания при кормлении — снижению и отсутствию глоточного и небного рефлексов, поперхиванию или отсутствию кашля при поперхивании, ослабленному сосанию у маленького ребенка, трудностям с жеванием и проглатыванием пищи, увеличению длительности ее приема, наличию контрактуры челюстного сустава. При наличии нутритивной недостаточности, нарушении глотания, аспирационных осложнениях – установка назогастрального зонда или гастростомической трубки, назначение специализированного/лечебного питания.

С **Рекомендуется** клиническая оценка дыхания пациентам со СМА 5q для исключения наличия дыхательных нарушений [42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: 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 типа, 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, наличие кашлевого рефлекса и определение силы кашля (спирометрия, пикофлоуориметрия), жизненной емкости легких (особенно у пациентов со сколиозом позвоночника и/или деформацией грудной клетки), частоты дыхания, измерение окружности грудной клетки, определение экскурсии грудной клетки, признаков дисфункции дыхательной мускулатуры (наличие одышки и парадоксального дыхания, использование вспомогательной дыхательной мускулатуры), наличие ночной гиперкапнии, суточной гиперкапнии, гипоксии (содержание кислорода и углекислого газа в крови в течение суток – суточная неинвазивная чрескожная пульсоксиметрия и капнометрия), апноэ, одышка (суточный неинвазивный кардиореспираторный мониторинг), по показаниям - исследование кислотно-щелочного состояния.

С **Рекомендуется** осмотр позвоночника пациентам со СМА 5q для исключения сколиоза и кифоза [43, 44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: 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. При наличии сколиоза и кифоза необходим рентгенологический контроль (КТ или Rg-грамма в 2 проекциях) с определением угла и степени тяжести сколиоза во всех отделах позвоночника не реже 1 раза в год.

С **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 [45-48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Оценку по шкалам (HINE-2, CHOP-INTEND, RULM, HFMSE, 6-MWT) должны проводить сертифицированные специалисты, регулярно 1 раз в 6 мес., если нет особых обстоятельств, требующих другой частоты наблюдения. Динамическое обследование ребенка по специальным шкалам особенно важно при оценке эффективности получаемой таргетной терапии. При отсутствии сертифицированного специалиста необходимо направить пациента в тот центр, где такие специалисты есть.

С **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, оценить клинически и биохимически признаки гипогликемии [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: не реже, чем 1 раз в 6-12 месяцев (по показаниям – чаще) контроль биохимических показателей (кальций общий и ионизированный, фосфор, ЩФ, ЛДГ, магний, глюкоза), общий анализ мочи (глюкоза, кетоны), уровень витамина Д3 и паратгормона в крови, ежегодно - денситометрия. При наличии остеопении/остеопороза, снижения ДЗ, спонтанных переломов, признаков гипогликемии, других метаболических нарушений – консультация и лечение у эндокринолога (или другого соответствующего специалиста). Назначение профилактически или в лечебных целях витамина Д3, по показаниям – бисфосфонатов, препаратов кальция, других препаратов для лечения метаболических осложнений.

С	Рекомендуется установление типа спинальной мышечной дистрофии 5q на основании клинической картины заболевания в соответствии с классификацией всем пациентам с подтвержденным (клинически и/или генетически) диагнозом для определения прогноза заболевания [39].
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.4. Основные молекулярно-генетические исследования

В	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 [49].
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: «золотым стандартом» молекулярно-генетического исследования при СМА 5q является количественный анализ — анализ числа копий генов SMN1 и SMN2. Данное исследование проводится методами ПЦР в реальном времени или количественного MLPA-анализа. Диагноз подтверждается при обнаружении делеции экзонов 7 или 7-8 в гомозиготном состоянии (т.е. в обеих копиях гена).

С	Не рекомендуется использовать ПЦР-ПДРФ-анализ и другие качественные методы исследования как метода выбора пациентам с подозрением на СМА 5q с целью подтверждения диагноза [50].
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

С	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 [51].
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: наличие делеции в гетерозиготном состоянии определяется как наличие одной копии гена SMN1. Обнаружение патогенной мутации во второй копии гена SMN1 подтверждает диагноз СМА.

С	Не рекомендуется установление диагноза СМА 5q пациентам с отсутствием делеции экзонов 7 или 7-8 гена SMN1 [39].
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: отсутствие делеции экзонов 7 или 7-8 гена SMN1 определяется как наличие 2 и более копий гена SMN1 методами ПЦР в реальном времени или количественного MLPA-анализа. В случае кровнородственных браков рекомендуется провести поиск точечных мутаций в гене SMN1 методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру даже в случае отсутствия делеции экзонов 7 или 7-8 гена SMN1.

С **Рекомендуется** определение числа копий гена SMN2 у пациента с подтвержденным генетическим диагнозом СМА 5q для определения прогноза течения болезни [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: необходимо помнить, что тип СМА у конкретного пациента не может быть установлен по числу копий гена SMN2, он определяется только клинически. Необходимо учитывать число копий гена SMN2 при прогнозе течения заболевания, поскольку это важный фактор, определяющий тяжесть клинической картины. Необходимо оговаривать при консультировании пациентов и их семей, что несмотря на сильную связь количества копий SMN2 с прогнозом, имеются исключения.

А **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 [53].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене SMN1 также показано родителям умершего ребенка с предположительным диагнозом СМА и отсутствием его биологического материала для ДНК-диагностики, в повторных браках родителей больных детей — их новым супругам (если планируется деторождение), супругам взрослых пациентов с СМА при планировании деторождения; близким родственникам (сibsы пациентов и sibsы родителей пациентов) для прогноза их потомства; донорам спермы и яйцеклеток при экстракорпоральном оплодотворении. Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене SMN1, как и при ряде других частых аутосомно-рецессивных болезней, рекомендуется при планировании беременности в кровнородственных браках. Необходимо информировать родителей детей с молекулярно-верифицированным диагнозом), а также пары, в которых каждый из партнеров является подтвержденным гетерозиготным носителем делеции 7 или 7-8 экзонов гена SMN1, о возможности проведения пренатальной (во время беременности) или предимплантационной (с использованием экстракорпорального оплодотворения) ДНК-диагностики (см. раздел Профилактика).

3.1.5. Дополнительные лабораторные исследования

- анализ крови биохимический общетерапевтический для оценки функционального состояния внутренних органов, наличия инфекционных осложнений и нутритивного статуса пациента (данное исследование в динамике проводят в зависимости от патогенетической терапии, но не реже 1 раза в год).
- проведение коагулограммы (ориентировочного исследования гомеостаза) пациентам со СМА для оценки функционального состояния печени и свертывающей системы крови (данное исследование в динамике проводят по мере необходимости).
- проведение общего (клинического) анализа мочи для оценки состояния мочевыводящих путей и почек (данное исследование в динамике проводят не реже 2 раза в год).
- определение активности креатинкиназы: уровень креатининазы (креатинфосфокиназа, КФК) обычно нормален или повышен незначительно, тем не менее описаны единичные случаи с высоким (в 10 раз) повышением уровня активности фермента. Таким образом, повышение уровня фермента не обязательно исключает диагноз СМА.
- исследование кислотно-основного состояния и газов крови для оценки степени компенсации дыхательных нарушений и определения тактики респираторной поддержки (особенно пациентам со СМА I типа). Изменения в кислотно-основном

равновесии возникают на далеко зашедших стадиях дыхательной недостаточности. Желательно для своевременной диагностики использовать более информативные неинвазивные инструментальные методы исследования (суточную чрескожную пульсоксиметрию, капнометрию, спирометрию, пикофлуориметрию, и др. — см. ниже). Декомпенсация дыхательных нарушений констатируется при наличии гиперкапнии и ацидоза.

- исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови всем пациентам с установленным диагнозом СМА 5q для исключения возможных нарушений его обмена и последующей коррекции (данное исследование в динамике проводят 2 раза в год).

3.1.6. Основные инструментальные исследования для диагностики СМА

С	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 [53, 54].
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: при обследовании пациентов со СМА должны применяться игольчатая электромиография (ЭМГ) и стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ). Стимуляционная ЭНМГ позволяет оценить ответ мотонейронов спинного мозга при исследовании F-волн. При стимуляционной ЭНМГ определяются изменения F-волн: появление гигантских F-волн, парных и повторных F-волн, или рассыпанных F-волн или их отсутствие (блоки F-волн). Скорости проведения импульса и амплитуды M-ответов по периферическим двигательным волокнам могут быть как нормальными, так и немного сниженными за счет вторичных аксональных изменений. Игольчатая ЭМГ позволяет исследовать конкретную мышцу и определить степень денервационной активности. При игольчатой ЭМГ характерно: увеличение амплитуды интерференционной кривой, разреженность интерференционной кривой, появления различных потенциалов спонтанной активности, складывающихся в так называемый «ритм частотола» [54].

А	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 [55].
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: МРТ мышц выявляет жировое замещение мышечной ткани. Визуализируется характерный паттерн поражения — гипертрофия и относительная сохранность m. adductor longus (длинной головки аддуктора), который является довольно специфичным для спинальной мышечной атрофии. Однако специфический паттерн поражения проявляется на поздней стадии заболевания, в самом начале заболевания и у маленьких детей выявить его довольно трудно [36].

С	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 [56].
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

С	Рекомендуется патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала мышечной ткани с применением иммуногисто-
----------	---

химических методов пациенту с атипичным вариантом спинальной мышечной атрофии, если диагноз СМА 5q не подтвержден генетически, с целью дифференциального диагноза [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: при морфологическом исследовании биоптата мышц у пациентов со спинальной мышечной атрофией выявляются неспецифические признаки пучковой атрофии и группировки мышечных волокон. Большинство увеличенных мышечных волокон относятся к СМА I типа. Все иммуногистохимические маркеры будут нормальными. Ультраструктурные изменения также будут неспецифическими [36].

3.1.7. Дополнительные инструментальные исследования

- регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) всем пациентам со СМА 5q с частотой 1 раз в год, а также перед оперативным ортопедическим вмешательством для исключения нарушений ритма сердца [57].
- эхокардиография (ЭХО-КГ) пациенту с установленным диагнозом СМА 5q не реже 1 раза в год для исключения или оценки степени тяжести и мониторинга врожденной или приобретенной патологии сердца [58].
- рентгеноденситометрия (поясничного отдела позвоночника пациенту с диагнозом СМА 5q старше 6 лет с частотой 1 раз в год для исключения остеопороза. Также рекомендуется проведение этого исследования при подготовке к ортопедическому хирургическому вмешательству [59].
- рентгенография позвоночника (шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника с захватом таза и тазобедренных суставов) в переднезадней и боковой проекциях, специальные исследования и проекции с измерением угла Кобба пациенту со СМА 5q с нарушением осанки и/или видимыми деформациями грудной клетки и позвоночника для исключения кифосколиоза и определения дальнейшей ортопедической тактики ведения пациента [60]. Частота проведения исследования определяется профильным специалистом.
- прицельная рентгенография органов грудной клетки всем пациентам со СМА 5q как минимум раз в 2 года для исключения ателектазов, по показаниям – КТ/МРТ грудной клетки для исключения булл и врожденных пороков развития легких [38].
- проведение суточной чрескожной капнометрии пациентам со СМА I, II и III типа для определения наличия и оценки гиповентиляции в амбулаторных или стационарных условиях [61]. Для лежачих пациентов это обследование должно проводиться не реже 1 раз в 3 месяца, для сидячих – 1 раз в 6-12 месяцев, для ходячих – по показаниям. Данный метод считается основным для выявления гиперкапнии на ранних стадиях развития гиповентиляционной дыхательной недостаточности у пациентов со СМА.
- чрескожный мониторинг парциального давления кислорода во время ночного сна или в течение суток в амбулаторных или стационарных условиях пациентам со СМА I, II и III типа при минимальных подозрениях для выявления ночной гиповентиляции, обструктивного апноэ сна или острой дыхательной недостаточности [61]. Использование пульсоксиметрии в качестве единственного способа мониторинга ночной или суточной гиповентиляции считается допустимым только тогда, когда нет возможности выполнять капнометрию. В норме показатели сатурации находятся в пределах 95-100%. При SpO₂ ниже 90% необходимо принять неотложные меры. Сатурация между 94-90% считается пограничной. Пациентам с гиповентиляцией необходимо иметь дома записывающий пульсоксиметр с соответствующим возрасту датчиком. Для лежачих пациентов чрескожная суточная пульсоксиметрия должно проводиться не

реже 1 раз в 3 месяца, для сидячих – 1 раз в 6-12 месяцев, для ходячих – по показаниям.

- исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков пациентам со СМА 5q старше 5 лет для определения степени тяжести дыхательных нарушений и выбора вида респираторной поддержки [61]. Пациентам со СМА старше 5 лет – 1 раз в 6 месяцев для СМА II типа и 1 раз в 12 месяцев для СМА III типа. Пациенты со снижением ФЖЕЛ от 20% до 50% от должного подвержены повышенному риску легочных осложнений, а пациенты с ФЖЕЛ <20% — еще более высокому риску. Для пациентов с ФЖЕЛ >60% характерен низкий риск ночной гиповентиляции. Прогрессивное снижение ЖЕЛ более, чем на 10% за 3 месяца требует дополнительного обследования для решения вопроса о назначении НИВЛ (или ИВЛ при наличии трахеостомы).
- кардиореспираторный мониторинг (дистанционное наблюдение за показателями частоты сердечных сокращений и дистанционное наблюдение за функциональными нарушениями показателей внешнего дыхания) в стационаре всем пациентам со СМА I и пациентам со СМА II старше 5 лет со снижением форсированного выдоха на 45% и более 1 раз в 6 месяцев для контроля над прогрессированием дыхательных нарушений [62].
- проведение полисомнографии пациентам со СМА, если есть подозрение на наличие гиповентиляции для уточнения ее характера и исключения сонных апноэ [62].

3.1.8. Показания для консультации специалистов

С	Рекомендуется междисциплинарный подход в ведении пациентов со СМА. СМА – сложное заболевание с участием различных аспектов по уходу и специалистов, и каждый аспект следует рассматривать не изолированно, а как часть мультидисциплинарного подхода (рисунок 1) [63]. Рекомендуется координировать все визиты к специалистам для оценки состояния различных органов и систем одним из врачей, обычно неврологом или детским неврологом, кто знает о течении заболевания и потенциальных проблемах (таблица 4).
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: показаны первичные и повторные консультации врача-невролога, врача-генетика, врача-травматолога-ортопеда, врача-пульмонолога, врача-гастроэнтеролога, врача-диетолога, врача-гастроэнтеролога, врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врачей и иных специалистов из медицинской организации или её структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь, врача-терапевта, врача-нейрохирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-хирурга, врача-эндоскописта, врача-оториноларинголога, врача-торакального хирурга, врача-стоматолога, врача-челюстно-лицевого хирурга, врача-психотерапевта, специалиста по физической и реабилитационной медицине, медицинского психолога, а также врачей других специальностей и специалистов [36].

Таблица 4

Специалист	Цель
Детский невролог	Клиническая диагностика заболевания, направление на генетическую и параклиническую диагностику. Разработка краткосрочного и долгосрочного плана ведения и реабилитации. Координатор мультидисциплинарной команды специалистов, мониторинг и оценка эффективности комплексного плана лечения и реабилитации. Принятие решения о назначении специфической терапии.

Генетик	Генетическая верификация диагноза. Медико-генетическое консультирование семьи, информирование о методах пренатальной и преемплантационной диагностики.
Педиатр	Диагностика и коррекция нарушений со стороны внутренних органов. Мониторинг физического, соматического и нутритивного статуса.
Пульмонолог/специалист по респираторной поддержке	Диагностика нарушений дыхательной системы, разработка и реализация плана лечения и долгосрочной курации в случае их наличия
Анестезиолог-реаниматолог (детский)	Диагностика нарушений дыхательной системы пациентов, нуждающихся в проведении неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), коррекция водно-электролитного обмена и белкового статуса на фоне дефицита массы тела тяжелой степени.
Гастроэнтеролог	Диагностика и коррекция нарушений пищеварительной системы, разработка и реализация плана лечения и долгосрочной курации в случае их наличия.
Диетолог	Решение вопросов подбора и реализации диеты
Травматолог-ортопед	Диагностика нарушений костно-суставной системы, консервативная коррекция патологии позвоночника, суставов, стоп; хирургическая коррекция. Подбор ортезов/туторов и иных необходимых приспособлений.
Реабилитолог (в т.ч. специалист ЛФК)	Разработка и реализация комплексной реабилитации (в т.ч. двигательной). Обучение семьи пациента.
Психолог	Квалификация психологических нарушений, разработка и реализация плана лечения и долгосрочной курации в случае их наличия. Семейное психологическое консультирование
Детский кардиолог	Обнаружение патологических изменений на ЭКГ и ЭХО-ЭС для назначения терапии

Рисунок 1



3.2. Диагностический алгоритм



Примечание: диагностический алгоритм СМА 5q (5q-ассоциированная спинальная мышечная атрофия); НМЗ – нейромышечные заболевания; ЭМГ – электромиография игольчатая; ЭНМГ – стимуляционная электронейромиография; КФК – креатинфосфокиназа; WES – полноэкзомное секвенирование; WGS – полногеномное секвенирование.

doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005

3.3. Общий алгоритм дифференциальной диагностики СМА



КФК – креатинфосфокиназа; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЭМГ – электромиография; ЭНМГ – электронейромиография.

4. Тактика лечения на амбулаторном уровне:

Цели лечения [63]:

- улучшение неврологических и соматических показателей пациента;
- правильное позиционирование, вертикализация, коррекция двигательных нарушений, профилактика контрактур, сколиоза позвоночника, деформации грудной клетки, в том числе с использованием ТСР;
- предотвращение/лечение осложнений со стороны органов и систем организма (дыхательной, пищеварительной и т.д.);
- психологическая поддержка родителей (семейное консультирование)
- психосоциальная адаптация пациента.

Индикаторы эффективности лечения [63]:

- Положительная динамика функционального статуса;
- Отсутствие или снижение количества осложнений;
- Отсутствие или снижение количества госпитализаций в отделение интенсивной терапии;
- При СМА I типа – жив в возрасте 2,5 лет и старше.

4.1. Медикаментозное лечение

В настоящее время медикаментозная терапия СМА включает в себя препараты для патогенетического (восполнение дефицита белка SMN) и симптоматического лечения.

У пациентов со СМА эффект от патогенетической терапии наступает не сразу, требуется время. От момента начала терапии до наступления эффекта могут развиваться: двигательные нарушения, сколиоз, контрактуры, деформации, нарушения глотания, нарушения дыхания, кризисная ситуация (аспирация, инфекция, острая дыхательная недостаточность). Это может привести к дискомфорту, боли и дефициту питательных веществ, а также снижению физической активности, снижению социализации и качества жизни, даже смертельному исходу от кризисной ситуации. Ожидаемый «общий» эффект от патогенетической терапии может быть хуже из-за вторичных осложнений заболевания (со стороны скелетно-мышечной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем), особенно у не-сидячих и сидячих пациентов. Физическая терапия в сочетании с современным лечением и ортезированием и позиционированием позволяет предотвратить развитие контрактур, сколиоза и деформаций грудной клетки; задержать их появление; или уменьшить их выраженность. Своевременная и профессиональная респираторная поддержка (ViPAP, Амбу-терапия, ручные и аппаратные способы откашливания), нутритивная поддержка (установка назогастрального зонда /гастростомы, специальное/лечебное питание, профилактика аспирации) дают возможность прожить переходный период и дождаться максимально возможного у данного пациента эффекта от терапии.

Цели патогенетической терапии

«несидячие» пациенты	уменьшение зависимости от ИИВЛ/НИВЛ из-за слабости мышц, улучшение или восстановление силы кашля, уменьшение зависимости от ИВЛ из-за сколиоза и деформации грудной клетки, снижение количества кризисных ситуаций, снижение риска летального исхода
«сидячие» пациенты	профилактика зависимости или уход от ИВЛ из-за слабости мышц, профилактика снижения силы кашля или восстановление силы кашля, профилактика или лечение зависимости от ИВЛ из-за сколиоза и деформации грудной клетки, снижение количества кризисных ситуаций, снижение риска летального исхода
«ходячие» пациенты	профилактика развития респираторных нарушений

4.1.1 Патогенетическая медикаментозная терапия

Патогенетическая терапия СМА включает в себя два принципиальных подхода (таблица 5):

Таблица 5

1	<p>модификация сплайсинга прематричной РНК гена SMN2 для включения экзона 7 в зрелую матричную РНК и повышения образования полноценного белка SMN с помощью антисмыслового олигонуклеотида (Нусинерсен*) или низкомолекулярного соединения («малая молекула» — Рисдиплам*) [69]:</p>	<p>Препарат на основе антисмыслового олигонуклеотида Нусинерсен* вводится интратекально. Препарат 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 [74, 75]. <i>В Республике Узбекистана препарат не зарегистрирован, внесён в список препаратов для лечения орфанных заболеваний.</i></p> <p>Препарат — малая молекула Рисдиплам* (путь введения препарата-пероральный) был зарегистрирован в США в августе 2020 года, одобрен для применения в Европе в 2021 году и в России в декабре 2020 года. <i>В Республике Узбекистана препарат не зарегистрирован, внесён в список препаратов для лечения орфанных заболеваний.</i></p>
2	<p>заместительная генная терапия: применение рекомбинантного векторного препарата Онасемноген абепарвовек* на основе аденоассоциированного вируса 9-го типа, спроектированного для обеспечения синтеза полноценного белка SMN [70]:</p>	<p>Препарат Онасемноген абепарвовек* – механизм действия основан на введении функциональной копии гена (трансгена), что приводит к замещению функции дефектного гена SMN1 и восстановлению продукции белка SMN. Препарат вводится внутривенно, однократно. Препарат онасемноген абепарвовек* представляет собой не реплицирующийся рекомбинантный аденоассоциированный вирусный (AAV) вектор, который использует капсид аденоассоциированного вируса серотипа 9 (AAV9) для доставки стабильного, полностью функционального трансгена SMN1. Препарат был зарегистрирован в США в мае 2019 года, одобрен для применения в Европе в мае 2019 года, в Российской Федерации в декабре 2021 г. [70-73]. <i>В Республике Узбекистана препарат не зарегистрирован, внесён в список препаратов для лечения орфанных заболеваний.</i></p>

A	<p>Рекомендуется применение препарата Нусинерсен* пациентам с генетически подтвержденным диагнозом СМА 5q с 2 и более копиями гена SMN2, клинически соответствующим СМА I, II, III типа, в качестве патогенетической терапии заболевания [76, 77]. Рекомендуемая дозировка (на одно введение) составляет 12 мг (5 мл). Методика введения препарата: период насыщения – 4 введения в 0 день, 14 день, 28 день и 63 день; поддерживающие дозировки – вводятся один раз в 4 месяца пожизненно.</p>
---	--

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 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 [76].
- 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 [77].
- 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 (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 3) [112].

Инtrateкальное введение Нусинерсена* может сопровождаться нежелательными явлениями, связанными с проведением люмбальной пункции: повышение температуры тела, головная боль, боль в спине, рвота, постпункционный синдром. Выполнение инtrateкальной 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 [78-80]. 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 [77, 81].

С	Рекомендуется применение препарата Рисдиплам* пациентам с генетически подтвержденным диагнозом СМА 5q с 2 и более копиями гена SMN2, клинически соответствующим СМА I типа в качестве патогенетической терапии заболевания [82].
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: одобрено расширение показания к применению препарата Рисдиплам*, включив младенцев в возрасте до двух месяцев со спинальной мышечной атрофией (СМА) [68]. Одобрение основано на результатах промежуточного анализа данных, полученных в исследовании RAINBOWFISH – открытое простое мультицентровое исследование для изучения эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики применения Рисдиплама* у новорожденных (~n=25) от рождения до возраста 6 недель (первая доза) с генетически диагностированной СМА, пока не проявившей симптомов (доклиническая стадия).

А	Рекомендуется применение препарата Рисдиплам* пациентам с генетически подтвержденным диагнозом СМА 5q, клинически соответствующим СМА II или III типа в качестве патогенетической терапии заболевания [83].
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Наиболее частыми побочными эффектами применения Рисдиплама* могут быть инфекции верхних дыхательных путей, пневмонии, гипертермия, запоры, назофарингит [83]. Раствор для приема внутрь должен быть приготовлен медицинским работником перед его выдачей пациенту. Рисдиплам* принимают внутрь один раз в сутки приблизительно в одно и то же время каждый день с помощью предоставляемого перорального шприца, лечение пожизненное. Режим дозирования Рисдиплама* в зависимости от возраста и массы тела [68]:

Возраст* и масса тела	Рекомендуемая суточная доза
<2 месяцев	0.15 мг/кг
от 2 месяцев до <2 лет	0.20 мг/кг
≥2 лет (масса тела <20 кг)	0.25 мг/кг
≥2 лет (масса тела ≥20 кг)	5 мг

*на основании скорректированного возраста недоношенных новорожденных

12 февраля 2025 года FDA была одобрена таблетированная форма Рисдиплама* в дозировке 5 мг, которую можно использовать у пациентов 2 года и старше весом 20 кг и более. Таблетку Рисдиплама* 5 мг можно хранить при комнатной температуре, таблетку можно проглотить целиком или растворить в воде. Одобрение таблетки Рисдиплама* 5 мг было основано на результатах исследования биоэквивалентности, которое продемонстрировало, что таблетка 5 мг, проглоченная целиком или растворенная в нехлорированной питьевой воде (например, фильтрованной воде), и оригинальный раствор для перорального применения обеспечивают сравнимое воздействие Рисдиплама*. Это означает, что пациенты, принимающие таблетки, могут рассчитывать на ту же эффективность и безопасность, что и пероральный раствор Рисдиплама*. Пероральный раствор Рисдиплама* останется доступным для тех, кто принимает другие дозы Рисдиплама*, а также для тех, кто предпочитает пероральный раствор. Новая формула таблеток может обеспечить большую свободу и независимость людям со СМА благодаря упрощенному приему дозы [111].

С **Рекомендуется** применение препарата Онасемноген абепарвовек* у пациентов со СМА — биаллельная мутация в гене SMN1 и клинический диагноз СМА I типа или биаллельная мутация в гене SMN1 и не более, чем 3 копии гена SMN2. Одним из основных ограничений к применению препарата является вес пациента более 21 кг [70, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: основными ограничениями к применению препарата является наличие антител к AAV9, также ограничениями к применению препарата могут являться заболевания печени, наличие ИВЛ, НИВЛ более 16 часов в сутки и отсутствие функции глотания в результате бульбарного синдрома, вялая тетраплегия.

Клиническая эффективность на прямую зависит от тяжести заболевания, при тяжелом функциональном статусе пациента и длительном течении заболевания введение препарата может не оказать должного эффекта. Тестирование на наличие антител к аденоассоциированному вирусу 9 серотипа (AAV9) должно быть проведено пациентам для подтверждения возможности осуществления генозаместительной терапии. Препарат вводится внутривенно капельно.

Введение генозаместительной терапии должно выполняться в условиях стационара, имеющего или отделения реанимации, или отделения интенсивной терапии. Доза препарата измеряется в единицах, называемых «векторными геномами», и определяется лечащим врачом с учетом массы тела ребенка. Рекомендуемая доза препарата составляет $1,1 \times 10^{14}$ векторных геномов на килограмм (кг) массы тела. Препарат вводится ребенку внутривенно (в вену) путем однократной (капельной) инфузии в течение приблизительно 1 часа.

Наиболее частыми побочными эффектами применения Онасемноген абепарвовек* являются повышение активности печеночных трансаминаз и тропонина, гепатотоксичность, рвота, пирексия, тромбоцитопении, а также риск тяжелого, часто летального, иммунного ответа в виде острой печеночной недостаточности или тромботической микроангиопатии (ТМА). Всем пациентам за 24 часа до и после инфузии лекарственного препарата вводятся системные кортикостероиды (преднизолон перорально из расчета 1 мг/кг/сут или эквивалентная доза другого глюкокортикоида).

Схема, доза, режим и длительность стероидной терапии определяется на основании выраженности нежелательных явлений лекарственного препарата онасемноген

абепарвовек), состояния пациента и с учетом требований, указанных в инструкции по медицинскому применению. В связи с тем, что глюкокортикостероиды оказывают влияние на иммунную систему, лечащий врач может счесть необходимым отложить проведение некоторых видов вакцинации во время лечения преднизолоном или другим глюкокортикостероидом. Рекомендуется защита («прививка») от респираторно-синцитиального вируса (RSV – РС-вирус) [70, 85-87].

С	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 [98]
---	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

С	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.
---	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: применение препарата Онасемногена абепарвовек* было изучено в исследовании SPR1NT 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 [19,20].

С	Рекомендуется в случае проведения неонатального скрининга и выявления детей с 1 копией гена SMN2 назначение им Онасемноген абепарвовек*; в случае выявления детей с 2 или 3 копиями гена SMN2 назначение им Онасемноген абепарвовек* или Нусинерсена* или Рисдиплама* в качестве проведения патогенетической терапии заболевания [21, 22, 23, 68].
---	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

С	Рекомендуется в случае проведения неонатального скрининга при выявлении детей с 4 или более копиями гена SMN2 пристальное наблюдение за возникновением симптомов у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СМА 5q и применение терапии после манифестации первых признаков заболевания в качестве проведения патогенетической терапии [33].
---	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: применение препарата Онасемноген абепарвовек* было изучено в исследовании SPR1NT 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 [22]. Применение Нусинерсена* изучалось в исследовании NURTURE у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом с 2 или 3 копиями гена SMN2 в качестве патогенетической терапии заболевания [98].

Правила назначения патогенетической терапии:

С	Рекомендуется как можно раньше начинать патогенетическую терапию всем пациентам со СМА 5q после молекулярно-генетического подтверждения диагноза с целью достижения наилучшего терапевтического эффекта [88].
---	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у пациентов с тяжёлыми симптомами заболевания (к которым относятся наличие ИВЛ, НИВЛ более 16 часов в сутки и отсутствие функции глотания в результате бульбарного синдрома, вялая тетраплегия) необратимая дегенерация двигательных нейронов и мышечной ткани, вероятно, является наиболее важным фактором отсутствия ожидаемой эффективности или восстановления фенотипа вне зависимости от количества произведённого белка SMN, наблюдаемого при применении любого варианта терапии. Выбор одного из лекарственных препаратов патогенетической терапии определяется **решением врачебного консилиума** с учетом количества копий SMN2, исходного функционального статуса пациента, пути введения, кратности приема и данных фармакоэкономических исследований

С	Не применять препараты Нусинерсен* и Рисдиплам* на любой стадии СМА 5q пациентам с генетически подтвержденным диагнозом с 0 и 1 копией гена SMN2 в качестве патогенетической терапии.
С	Не рекомендуется комбинированная терапия (combination therapy) – назначение Нусинерсена*/Рисдиплама* после однократной терапии Онасемноген абепаровек*.
С	Не применять одновременно 2 препарата патогенетической терапии с одинаковой точкой приложения — ген SMN2 (Нусинерсен* и Рисдиплам*).
С	Рекомендуется последовательная терапия (sequential therapy) – смена терапии Нусинерсен* на Рисдиплам* и наоборот. При смене терапии следует прекратить прием предыдущего патогенетического препарата.
С	Рекомендуется переходная терапия (bridge therapy), при которой пациента лечат Нусинерсеном* или Рисдипламом* в течение короткого времени перед началом лечения Онасемноген абепаровек*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: по решению врачебного консилиума в отдельных случаях может назначаться комбинированная терапия при отсутствии ожидаемого эффекта от генозаместительной терапии (наличия эпизодов апноэ и аспирации, нарастания бульбарных и дыхательных нарушений). Отсутствие положительной клинической динамики через год с отсутствием эффективности проводимой терапии (оценка двигательной функции по шкале нервно-мышечного обследования младенцев HINE-2, CHOP-INTEND, RULM, HMFSE, Т6МХ, нарастание бульбарных и дыхательных нарушений) является основанием для решения о целесообразности дальнейшей патогенетической терапии (по решению врачебного консилиума).

4.1.2. Симптоматическая медикаментозная терапия

С	Рекомендуется прием кальция глюконата всем пациентам со СМА 5q, если выявлены признаки остеопении или гипокальциемии, для коррекции снижения плотности костной ткани [65].
---	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С	Рекомендуется прием колекальциферола** всем пациентам со СМА 5q, если выявлены признаки остеопении или низкая концентрация витамина D в крови, для коррекции снижения плотности костной ткани [89].
---	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С	Рекомендуется прием бифосфонатов всем пациентам со СМА 5q если выявлены признаки остеопении или частые переломы для коррекции снижения плотности костной ткани [65].
---	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С	Рекомендуется прием препаратов ингибиторов протонного насоса для лечения гастроэзофагального рефлюкса (омепразол** и эзомепразол**) всем пациентам со СМА 5q в соответствии с возрастными показаниями, если выявлены признаки соответствующих заболеваний [62].
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С	Рекомендуется применение препаратов группы R03AL Адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами, включая тройные комбинации с кортикостероидами (бета2-адреномиметик селективный + м-холиноблокатор) для небулайзерной терапии пациентам со СМА 5q при выявлении бронхоспазма для его ликвидации [62].
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С	Не рекомендуется длительное применение муколитических препаратов для небулайзерной терапии у пациентов со СМА 5q из-за отсутствия доказательной базы и в связи с риском усиления секреторной нагрузки [62].
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С	Не рекомендуется эмпирический прием антибиотиков пациентам со СМА 5q для предотвращения инфекционных осложнений без наличия особых показаний к антибактериальной терапии [62]
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в то же время у пациентов со СМА I и часто болеющих пациентов других типов СМА с очагами хронической инфекции ранее начало антибиотикотерапии при инфекционных заболеваниях имеет принципиальное значение.

С	Рекомендуются инъекции ботулинического токсина типа А в слюнные железы пациентам со СМА 5q, старше 2 лет, страдающим от гиперсаливации, с целью уменьшения степени выраженности этого симптома [65].
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: необходимая доза препарата устанавливается в зависимости от массы тела согласно инструкции к препарату. Пациентам с гиперсаливацией также показана санация полости рта [90]. Инъекции ботулинического токсина типа А* в слюнные железы необходимо проводить под контролем ультразвукового исследования слюнных желез [91].

4.2. Другое лечение

4.2.1. Респираторная поддержка

Оценка и поддержка респираторной функции должны иметь наивысший приоритет в ведении пациента со СМА 5q. Ключевыми проблемами, связанными с дыхательной системой у детей со СМА, являются следующие: нарушение откашливания, приводящее к недостаточной очистке нижних дыхательных путей от секрета, гиповентиляция во время сна; недоразвитие грудной клетки и легких, повторные инфекции, которые усиливают мышечную слабость.

Основными путями решения этих задач являются очистка дыхательных путей и неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ). Следует соблюдать основные принципы очищения дыхательных путей [36]:

- Ручные и механические вспомогательные средства восстановления кашлевой функции рекомендованы для ежедневного использования у более тяжелых

пациентов. Лица, осуществляющие уход за пациентом, должны быть обучены пользоваться этими средствами;

- Лица, осуществляющие уход за пациентом, должны также владеть техникой удаления легочного секрета, включая постуральный дренаж, и быть информированы о методах кинезиотерапии грудной клетки (дренирующий массаж);
- Данные оксиметрии являются показателем эффективности терапии. Отсосы могут быть полезны для удаления секрета после того, как оказана помощь в откашливании.

Правила респираторной поддержки:

- У детей до 25 кг должны использоваться мешки Амбу с клапаном на 40 см.вд.ст. Правила Амбу-терапии: проводить в разных позах – воздействовать на разные участки легких (сидя, в положении лежа на левом или на правом боку), ребенку с проблемами глотания с осторожностью лежа на спине, держать рядом аспиратор для своевременной санации, натошак, свободный нос/рот, на вдохе, количество вдохов до 300 раз в сутки (разделить на несколько подходов в течение дня), если ребенок мал или не сотрудничает, определить цикл вдоха и выдоха на конце крика ребенка (конец крика= вдох).
- Кислород – строго по показаниям (при острой и хронической дыхательной недостаточности совместно с ИИВЛ/НИВЛ, режим ViPAP).
- Родители должны быть обучены НИВЛ, откашливанию, Амбу-терапии в амбулаторных или стационарных условиях. При нахождении ребенка в ОРИТ допускается совместное пребывание ребенка с родителями для их обучения перед выпиской. На досимптомной стадии (после установления диагноза) – обучение, информирование.
- Показания для длительной домашней ИВЛ (ИИВЛ, НИВЛ, режимы ViPAP): ночная гиперкапния >45 мм.рт. ст. (чрескожная капнометрия), хроническая дневная гиперкапния >45 мм.рт. ст., днем в состоянии покоя, ночная гиперкапния PaCO₂ >50 мм рт. ст. в течение 30 минут, быстрое и значительное падение ЖЕЛ (на 10% за 3 месяца), длительное снижение SpO₂ <88% в течение более 5 минут подряд (чрескожная суточная пульсоксиметрия).
- Начало респираторной поддержки: у «несидячих» пациентов - проактивная вентиляция до начала клинических симптомов, подбор вентиляции под контролем чрескожной суточной капнометрии и чрескожной суточной пульсоксиметрии, подбор как минимум двух масок, трахеостома и ИИВЛ – как можно реже; у «сидячих» пациентов - раннее начало вентиляции у пациентов с клиническими симптомами гиперкапнии или на капнометрии, использование вентиляции при инфекции дыхательных путей, аспирации и оперативных вмешательствах, подбор вентиляции под контролем чрескожной суточной капнометрии и чрескожной суточной пульсоксиметрии, подбор как минимум двух масок, трахеостома - как можно реже.
- Показания к вариантам респираторной поддержки в зависимости от имеющихся осложнений у ребенка со СМА: слабый вдох – мешок Амбу, снижение эффективности кашля – мешок Амбу, инсуффлятор-эксуффлятор, электроаспиратор; гипотрофия/деформация грудной клетки – мешок Амбу и НИВЛ (проактивно), дыхательные нарушения во сне – НИВЛ (режимы Бипап) ночью, появление дыхательных нарушений не только ночью, но и днем - добавление НИВЛ (Бипап) днем или перевод на круглосуточную НИВЛ/ИИВЛ (режимы Бипап); неконтролируемые дыхательные нарушения на НИВЛ – ИИВЛ через трахеостому.

- При развитии острой дыхательной недостаточности у ребенка со СМА: всегда пробовать НИВЛ с инсуффлятором-эксуффлятором перед интубацией или при экстубации, не использовать режимы СРАР, не использовать кислород без НИВЛ/ИВЛ (режимы ViРАР), использовать в уходе обученного родителя, проводить чрескожную суточную капнометрию и пульсоксиметрию в дополнение к КЩС для решения вопроса о режимах и длительности нахождения на НИВЛ/ИИВЛ, при переводе из ОИТР в другие отделения или для длительной домашней НИВЛ или ИИВЛ через трахеостому.
- Противопоказания для НИВЛ при острой дыхательной недостаточности у детей со СМА: шок любой этиологии, кома, не связанная с гиперкапнией, мокрота, которая не saniруется с помощью откашливателя, клиническая смерть, неэффективность или непереносимость НИВЛ.
- Правила использования откашливателя (инсуффлятора-экссуффлятора) через маску, интубационную трубку, трахеостому у детей со СМА: предварительно использовать ручные техники откашливания, натошак (при откашливании через маску), не превышать давление по возрасту, начинать на вдохе ребенка, заканчивать на положительном давлении, исключить противопоказания (буллы, др.), осторожно при ГЭРБ.

С **Рекомендуется** отсасывание слизи из ротоглотки, носа и верхних дыхательных путей и использование механического инсуффлятора-аспиратора лежачим пациентам со СМА 5q и сидячим пациентам со СМА 5q с респираторными нарушениями для профилактики легочных осложнений и гиповентиляции [62];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: электрическая аспирация и использование инсуффлятора-аспиратора должны проводиться у каждого пациента с неэффективным откашливанием. Основные методы дренирования мокроты для лежачих и сидячих пациентов — это сочетание использования нескольких методов: механического инсуффлятора-аспиратора (откашливателя) и ручных компрессий грудной клетки или постурального дренажа в сочетании с электрическим аспиратором. У маленьких и неконтактных детей необходимо применять инсуффляторы-аспираторы с функцией триггера вдоха, чтобы не травмировать легкие, если такие дети задерживают дыхание и сопротивляются откашливанию. Относительным противопоказанием к использованию инсуффлятора-аспиратора являются хронические заболевания легких (например, эмфизема). Использование инсуффлятора-аспиратора в такой ситуации должно быть взвешено против возможных рисков пневмоторакса.

С **Рекомендуется** неинвазивная вентиляция с двухуровневым положительным давлением (ViРАР) всем пациентам со СМА 5q с симптомами дисфункции дыхательной мускулатуры для профилактики гипотрофии грудной клетки, облегчения одышки и борьбы с гиповентиляцией [62, 64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: решение об использовании НИВЛ принимается индивидуально в каждом конкретном случае. Она безусловно необходима при наличии гиперкапнии в дневное время. Ночная НИВЛ уменьшает симптомы нарушенного дыхания во время сна и улучшает качество жизни. НИВЛ должна комбинироваться с техникой очистки дыхательных путей. Использование НИВЛ с большой разницей давлений даже в течение коротких дневных периодов, может улучшить развитие грудной клетки и легких, а также уменьшить деформацию ребер и грудины у лежачих и сидячих пациентов. Обязательно следует провести индивидуальный подбор масок для НИВЛ. Индивидуальный подбор проводится по результату осмотра ребенка с возможностью выбора из нескольких типов масок разных размеров с учетом анатомических особенностей строения лица.

Обязательно иметь и использовать попеременно две разные маски одновременно, чтобы снизить риск развития пролежней и деформации лицевого скелета. Тип маски зависит от возраста ребенка, его предпочтений и иных обстоятельств. Оптимально использовать все виды масок (маска носовая/ лицевая аппарата искусственной вентиляции легких СРАР/ВРАР, многоразового использования; маска ротовая аппарата искусственной вентиляции легких СРАР/ВРАР). Подбор параметров НИВЛ должен осуществляться под контролем показателей газообмена (ночная пульсоксиметрия, капнометрия, капнография или исследование кислотно-основного состояния и газов крови), с учетом работы дыхательных мышц и субъективного комфорта пациента [36].

С **Не рекомендуется** неинвазивная искусственная вентиляция легких с постоянным давлением (СiРАР) пациентам со СМА 5q с симптомами дисфункции дыхательной мускулатуры для облегчения одышки и борьбы с гиповентиляцией [62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С **Рекомендуется** обеспечение респираторными мониторами и анестезиологическими системами (аппаратами ViРАР-терапии с расходными материалами и масками/трахеостомами, инсуфляторами-экссуфляторами, электроотсосами, ТСР) пациентов со СМА 5q с симптомами дисфункции дыхательной мускулатуры для осуществления неинвазивной вентиляции легких и позиционирования на дому [62, 64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: родители пациентов должны быть обеспечены медицинским оборудованием — мешком дыхательным реанимационным типа Амбу, при необходимости электроотсосом с аккумуляторной батареей и изделием медицинским для дыхательной терапии (аппаратом ViРАР-терапии) для домашнего мониторинга респираторных функций. Родители должны быть обучены правилам их применения [36].

С **Рекомендуется** неинвазивная вентиляция легких в сочетании с техникой очищения дыхательных путей ходячим и сидячим пациентам со СМА 5q в острых ситуациях (инфекция дыхательных путей) с целью профилактики развития осложнений [62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: если в острых ситуациях возникает необходимость применения НИВЛ, то должен быть рассмотрен вопрос о наличии средств для проведения НИВЛ дома. Мешок Амбу используется на дому в кризисной ситуации до приезда скорой (при аспирации, обтурации, остановке дыхания, др.) и для Амбу-терапии через маску, эндотрахеальную трубку и трахеостому (расправление и вентиляция всех отделов легких, в том числе глубоких, улучшение газообмена (O₂, CO₂), улучшение отхождения мокроты, укрепление дыхательных мышц, профилактика деформации грудной клетки, спадения легких, дислокации органов средостения, облегчает переход на НИВЛ, на самостоятельное дыхание).

4.2.2. Диетотерапия

С **Рекомендуется** консультация врача-диетолога каждые 3-6 месяцев пациентам со СМА 5q раннего детского возраста и ежегодно — остальным пациентам для оценки состояния питания детей [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

В **Рекомендуется** расчет калорийности диеты (коррекция калорийности пищи, потребления жидкости, макро- и микроэлементов) пациентам со СМА 5q с нарушениями нутритивного статуса с целью контроля за уровнем питания [66].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

С	Рекомендуется подбор общего положения, а также головы и рук для достижения возможности самостоятельного питания, в том числе с использованием специальных приспособлений, пациентам со СМА 5q для улучшения безопасности и эффективности глотания [39].
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С	Рекомендуется изменение консистенции пищи в пользу полутвердой пациентам со СМА 5q, страдающим дисфагией, с целью компенсации жевательной слабости и уменьшения продолжительности приема пищи [39]. Консультация логопедов и физических терапевтов для обучения родителей логопедическому массажу и подбору безопасной для глотания консистенции пищи и жидкости, позиционирования для безопасного глотания и дыхания.
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С	Не рекомендуется применять рутинно смеси на основе аминокислот или высокого гидролиза белка пациентам со СМА 5q для улучшения нутритивного статуса [67].
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Диетические рекомендации основываются на индивидуальной переносимости. Пациентам со СМА необходимо питание смесями на основе белков коровьего молока с учетом возраста. Кормление смесями на основе высокого гидролиза белка или аминокислот показано пациентам с аллергией к белкам коровьего молока, в послеоперационный период и критические состояния с явлениями нарушенного пищеварения, для лечения нутритивной недостаточности, а также получающим питание через назоинтестинальный зонд или энтеростому.

С	Рекомендуется кормление специальными / лечебными смесями для энтерального питания пациентов со СМА 5q, получающим кормление через зонд или гастростому для обеспечения сбалансированности питания по основным пищевым веществам [65].
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С	Рекомендуются смеси, содержащие пищевые волокна, пациентам со СМА 5q, страдающих запорами, для облегчения дефекации [39].
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

В	Рекомендуется установка назогастрального зонда пациентам со СМА 5q с нарушениями глотания до установки гастростомы и последующего постоянного кормления через гастростому для профилактики аспирации и обеспечения адекватного питания [66].
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: наложение гастростомы рекомендовано в случае необходимости кормления через зонд более, чем 2 месяца для снижения риска тяжелых осложнений, связанных с длительным стоянием зонда. В качестве гастростомических трубок предпочтение отдается специально разработанным силиконовым или полиуретановым, катетер Фолея не используется. Метод наложения гастростомы предпочтительно малоинвазивный пункционный под эндоскопическим контролем. До, во время и после операции осуществляется респираторная поддержка ViPAP и откашливание.

В	Рекомендуется кормление через назогастральный зонд тяжелобольного пациента со СМА 5q с нарушениями глотания для профилактики аспирации и обеспечения адекватного питания [66].
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: при необходимости длительного (более 1 месяца) использования назогастральных зондов предпочтение отдается силиконовым или полиуретановым трубкам. Зонды из ПВХ меняются каждые 3-5 дней, из силикона/полиуретана – ежемесячно или по показаниям чаще.

4.2.3. Режим и уход

- Охранительный режим; соблюдение оптимальной влажности и температурного режима в помещении; доступ свежего воздуха; профилактика бактериальных и вирусных заболеваний, вакцинация, ограничение контакта с инфекционными больными, получение школьного и иного образования очно, дистанционно или на дому.
- Уход за кожей и слизистыми; санация ротовой и носовой полостей, верхних дыхательных путей; профилактика пролежней.
- Безопасное позиционирование лежа, сидя, стоя, профилактика контрактур, деформаций, сколиоза, аспирации, острых и хронических дыхательных нарушений, гастроэзофагеального рефлюкса, нутритивной недостаточности.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «5q- АССОЦИИРОВАННОЙ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ»

Ташкент – 2024

4.3. Хирургическое лечение

С **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 [39]. Необходимо отложить выполнение хирургического вмешательства у детей до 4-х летнего возраста [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С **Рекомендуется** рассмотреть возможность хирургического лечения нестабильности тазобедренного сустава у пациентов со СМА 5q, страдающих от болевого синдрома, для облегчения боли [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С **Рекомендуется** рассмотреть возможность хирургического лечения контрактур у пациентов со СМА 5q, страдающих от болевого синдрома, для облегчения боли и увеличения объема движений [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С **Рекомендуется** устанавливать гастростому и кормление через гастростому у пациентов со СМА 5q после установления невозможности проглатывания пищи, при большом риске аспирационного синдрома и при нутритивной недостаточности [92]. До установки гастростомы необходимо временное кормление через назогастральный или назоеюнальный зонд.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

С	Рекомендуется постановка трахеостомы тем пациентам со СМА 5q, у которых неинвазивная вентиляция легких недостаточно эффективна или невозможно подобрать масочный интерфейс, для осуществления инвазивной вентиляции легких [39, 93].
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: решение о переходе на трахеостому должно осуществляться с учетом интересов пациента и семьи, клинического статуса, прогноза и будущего качества жизни. Трахеостома не должна накладываться только с целью санации дыхательных путей. Трахеостому ставят тогда, когда ребенок нуждается в НИВЛ дольше 18 часов. Вопрос о вентиляции посредством трахеотомии может быть рассмотрен в случае частых пневмоний у лежачих пациентов, однако следует иметь в виду, что этот подход не всегда приводит к улучшению качества жизни и уменьшению количества госпитализаций. В любом случае, трахеотомия проводится в плановом порядке (не в острых ситуациях). Применение трахеотомии у сидячих пациентов не является оправданным.

5. Госпитализации с учетом видов оказания медицинской помощи

5.1. Показания для плановой госпитализации в детское неврологическое отделение:

- все пациенты со СМА 5q 1 раз в год для функциональной двигательной оценки, обследования на наличие осложнений заболевания — респираторных, костно-суставных и гастроэнтерологических, а также для проведения реабилитации.
- все пациенты со СМА 5q для интратекального введения нусинерсена*. В международной практике нусинерсен* может быть введен в условиях дневного стационара.
- все пациенты со СМА 5q, требующие обследования перед хирургическим ортопедическим вмешательством.

5.2. Показания к выписке пациента после плановой госпитализации в детское неврологическое отделение:

- выполнение плана обследования пациента, в том числе оценка респираторных нарушений;
- проведение реабилитационных мероприятий;
- четкие рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению.

5.3. Показания для плановой госпитализации в детское хирургическое отделение:

- пациенты со СМА 5q, требующие постановки гастростомы;
- пациенты со СМА 5q, требующие установки трахеостомы, иногда трахеостома устанавливается по экстренным показаниям, и ребенок требует экстренной госпитализации

5.4. Показания для экстренной госпитализации:

- Развитие у пациента со СМА 5q «обычных» заболеваний (острая вирусная инфекция, бронхит, гастроэнтерит с обезвоживанием, аппендицит и другие острые воспалительные процессы), непредвиденные переломы, запланированные хирургические процедуры (например, установка желудочного зонда, остеотомия бедра), но протекающих тяжело, учитывая особенности болезни.
- Целью ухода за пациентами в острой ситуации является нормализация газообмена путем предупреждения ателектазирования и очищения дыхательных путей. В большинстве случаев, по возможности, эти задачи должны решаться с помощью неинвазивной вентиляции легких.
- Развитие тяжелых жизнеугрожающих дыхательных нарушений с гиповентиляцией и апноэ, без сопутствующих заболеваний, при этом дыхательные нарушения требуют реанимационных мероприятий, показана госпитализация в медицинские организации, имеющие в своей структуре отделение анестезиологии реанимации или блок (палату) реанимации и интенсивной терапии и обеспечивающие круглосуточное медицинское наблюдение и лечение детей.
- **При выполнении протоколов неотложной помощи необходимо связываться с мультидисциплинарной бригадой** (неврологической и пульмонологической), включая, как правило, врача-невролога, который осведомлен о течении болезни и потенциальных проблемах конкретного пациента.
- **Кислород у пациентов со СМА должен применяться с осторожностью.** Вторичная гипоксемия, обусловленная гиповентиляцией, может быть спутана с гипоксемией, обусловленной другими причинами, такими как закупорка слизи или ателектаз. **Капнометрия или исследование кислотно-основного состояния и газов крови поможет выбрать правильный режим применения кислорода.**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ
«5q-АССОЦИИРОВАННОЙ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ
АТРОФИИ»**

Ташкент – 2024

6. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

С	Рекомендуется введение препарата J06BB16 #паливизумаб** всем пациентам со СМА 5q в течение первых двух лет жизни, а также использование вакцины для профилактики пневмококковых инфекций** и, ежегодно, вакцины для профилактики гриппа [инактивированной]** с целью профилактики инфекций дыхательных путей [62, 94, 95].
----------	---

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: препарат J06BB16 #паливизумаб** применяют внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Разовая доза — 15 мг/кг. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом в 30 дней в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцитиальным вирусом [28]. Согласно календарю вакцинации, пациент должен получить первые 3 дозы вакцины для профилактики пневмококковых инфекций до года, и 4-ю дозу после 12 месяцев. **Все остальные вакцины вводятся детям со СМА 5q согласно Национальному прививочному календарю.**

С	Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене SMN1 у плода, и преимплантационная генетическая диагностика эмбриона (с использованием экстракорпорального оплодотворения) родителям пациента со СМА5q, а также парам, в которых каждый из партнеров является подтвержденным гетерозиготным носителем делеции 7 или 7-8 экзонов гена SMN1, с целью предотвращения повторного рождения ребенка со СМА в семье [39].
----------	--

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проведение пренатальной ДНК-диагностики возможно на разных сроках беременности: 8-12 недель (ворсины хориона), 15-18 недель (амниотическая

жидкость), 20-24 недели (пуповинная кровь). Оптимальным является исследование биоптата хориона: при неблагоприятном прогнозе беременность может быть прервана в сроки обычного медицинского аборта.

7. Медицинская реабилитация, использование технических средств реабилитации, коррекция ортопедических нарушений

Физическая терапия и реабилитация, проводимые на регулярной основе, позволяют продлить продолжительность жизни, улучшить качество жизни пациентов, их функциональный и социальный статус.

Реабилитация необходима всем детям со СМА, но в зависимости от функционального состояния пациента, а не от типа заболевания (СМА I, II, III), определяется необходимый объём, частота проведения и методы реабилитации. Данная функциональная классификация позволяет конкретизировать задачи реабилитации для определенного пациента с учетом его возможностей:

- лежачие (поздняя неамбулаторная стадия);
- сидячие (ранняя неамбулаторная стадия);
- ходячие (амбулаторная стадия).

Всем пациентам со СМА рекомендуется осмотр (консультация) врача по лечебной физкультуре и врача-физиотерапевта для составления плана занятий по лечебной физкультуре и физиотерапии.

7.1.1. Методы реабилитации СМА5q делятся:

- **нетехнические** (к ним относятся физическая терапия: лечебная физкультура, массаж; растяжение мышц и др.) и
- **технические** (ортезирование и корсетирование туловища и конечностей), включая хирургическую коррекцию ортопедических проблем, препятствующих их результативному выполнению, а также другие методы (наложение циркулярных гипсовых повязок; роботизированная механотерапия при заболеваниях периферической нервной системы, применение тренажеров реабилитационных; плавание и физиотерапия).

7.1.2. Мероприятия, направленные на коррекцию и поддержку костно-мышечной системы

Цели

- долгосрочные цели – повседневная работа с ребенком (совместная работа физического терапевта-куратора, родителей и иногда самого ребенка)
- краткосрочные и отсроченные цели – курс реабилитации в реабилитационном центре

Задачи

- не допустить формирования привычного порочного положения конечностей и их сегментов, и, как следствие, ранних контрактур;
- замедлить процесс атрофии мышц от бездействия;
- препятствовать дегенеративному укорочению мышечных волокон;
- продлить функциональную активность пациентов;
- препятствовать развитию контрактур суставов конечностей;
- увеличить подвижность пациентов (сохранить/повысить объем и амплитуду движений);
- дать возможность физиологическому развитию и функционированию внутренних органов и систем.

Мероприятия (общие принципы)

- лечебная физкультура всем пациентам со СМА 5q с целью увеличения объема и амплитуды движений и профилактики развития контрактур
- массаж грудной клетки медицинский всем пациентам со СМА 5q с респираторными нарушениями и для профилактики легочных осложнений и гиповентиляции
- лечебная физкультура при заболеваниях верхних дыхательных путей (кинезиотерапия грудной клетки или постуральный дренаж) всем пациентам со СМА 5q с респираторными нарушениями и для профилактики легочных осложнений и гиповентиляции
- механотерапия всем пациентам со СМА 5q с целью увеличения объема и амплитуды движений и профилактики развития контрактур (необходимо проведение растяжек, сопровождаемых легким массажем (разогревающее действие), длительность занятий зависят от конкретных потребностей пациента, состояния суставов и целей реабилитации).
- лечебное плавание в бассейне всем пациентам со СМА 5q тип 2 и 3 для облегчения движений. Температура воды в бассейне должна быть 30-33°C (оптимальные температурные рамки для наилучшего метаболизма мышц).
- лечебная физкультура с использованием аппаратов и тренажеров всем пациентам со СМА 5q для поддержания двигательной активности и профилактики развития контрактур
- парафинотерапия пациентам со СМА 5q с формированием контрактур для уменьшения степени выраженности контрактур
- воздействие лечебной грязью (озокерит) пациентам со СМА 5q с формированием контрактур для уменьшения степени их выраженности
- тренировка с биологической обратной связью по электромиографии (миостимуляция) пациентам со СМА 5q для поддержания функциональных возможностей мышц
- механотерапия и роботизированная механотерапия всем пациентам со СМА 5q для сохранения объема движений для (велотренажер, набор реабилитационных изделий при нарушениях опорно-двигательного аппарата, педиатрический и другие тренажеры реабилитационные, дорожка беговая стандартная механическая или с электропитанием)
- наложение циркулярной гипсовой повязки пациентам со СМА 5q с контрактурами в коленных и голеностопных суставах для увеличения объема движений в них (гипсование короткими курсами - на 5 дней через 2 дня).

- услуги по медицинской реабилитации детей с нейро-ортопедической патологией методами лечебного тейпирования пациентам со СМА 5q тип 3 с целью уменьшения нагрузки на мышцы

7.2. Мероприятия в зависимости от функционального статуса пациента

7.2.1. Реабилитация «лежачих» пациентов

Общие принципы:

- правильное позиционирование – избегать положения «лежа на спине с повёрнутыми наружу бедрами», положение ребенка в постели и на любой другой поверхности должно быть функционально выгодным и предотвращать возможность реализации порочных установок и их осложнений.
- частые смены положения тела в постели;
- использование подручных средств, которые могут легко изменять свою форму и принимать вес конечности на себя, тем самым имитируя антигравитационное действие (матрас, наполненный просом).
- стимуляция повседневной активности: игры и другие активные занятия как с использованием специальных приспособлений (например, облегченные игрушки;
- вертикализация лежачих пациентов со СМА 5q с целью профилактики ортопедических осложнений основного заболевания и создания физиологических условий для нормального развития и функционирования внутренних органов (вертикализация пациента в опоре для стояния необходима суммарно не менее 1 часа в день в зависимости от возможностей ребенка, для пациентов, которые никогда не могли сидеть, может быть показана вертикализация, начиная с возраста 14 месяцев).
- пребывание в положении «сидя» лежачим пациента со СМА 5q с целью профилактики ортопедических осложнений основного заболевания и создания физиологических условий для нормального развития и функционирования внутренних органов.

Нетехнические методы реабилитации:

- упражнения лечебной физкультуры с использованием подвесных систем с целью увеличения объема и амплитуды движений и профилактики развития контрактур (удобно использовать резиновые или тряпичные ленты для подвешивания сегментов конечностей).
- медико-логопедическая процедура при дисфагиях с целью тренировок жевательных и глотательных мышц, сохранение/улучшение функций и жевания и глотания, предотвращения/профилактики челюстных контрактур, тренировки силы прикуса (техники логопедического массажа; упражнения, которые помогают задействовать и тренировать мышцы жевания и глотания, в том числе с использованием логопедических зондов; обучение постуральным техникам, облегчающим глотание, лиц по уходу)
- медицинский массаж лица с целью тренировок жевательных и глотательных мышц, сохранение/улучшение функций и жевания и глотания, предотвращения/профилактики челюстных контрактур, тренировки силы прикуса.
- общий массаж медицинский, медицинский массаж верхних и нижних конечностей, медицинский массаж спины с целью улучшения состояния мышечного аппарата и для профилактики развития нейроортопедических проблем (массаж должен быть без чрезмерной силы воздействия на мышцы, нагрузка должна быть разумной, не вызывать утомление мышц)

Технические методы/средства реабилитации (ТСР):

- реабилитационные и адаптированные для инвалидов изделия (задне-опорные опоры для стояния с возможностью наклона от 90° до 180°) (опоры для стояния должны иметь функциональный подголовник, фиксаторы корпуса на уровне груди и таза; фиксаторы нижних конечностей на уровне нижних третей бедер и коленных суставов; подставку для стоп с регулировкой по углу наклона; приставной столик; возможность вертикализации в опоре для стояния в положении "разведенных бедер" (дополнительная функция у опор для стояния), что способствует формированию тазобедренных суставов и профилактике вывихов тазобедренных суставов).
- ортезы для конечностей и туловища, а также специализированные и адаптированные для инвалидов приспособления для позиционирования (валики, формованные подушки различной жёсткости и конфигурации, игрушки) с целью придания приподнятого, функционального положения с необходимой фиксацией туловища и поддержкой головы и для побуждения ребёнка к двигательной активности. Суммарное время нахождения в ортезах до 8-12 часов в день.
- комнатные и прогулочные кресла-коляски с ручным приводом с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы и тела, они изготавливаются индивидуально по объёмной трёхмерной модели задней поверхности тела.
- ортез туловища (функционально-корректирующего корсета), изготовленного для ребенка индивидуально по слепку с использованием вытяжения петлёй Глиссона за голову или в горизонтальном положении с устранением деформаций в положении сидя с целью препятствия образованию сколиотической деформации позвоночника (корсет для пациентов со СМА используется функционально-корректирующий «с опорой на таз», сохраняющий баланс позвоночного столба, предотвращающий колоколообразную деформацию грудной клетки и не нарушающий функцию внешнего дыхания – возможно, потребуется «окно для дыхания» и отверстие для гастростомы при её наличии). Суммарное время нахождения в корсете возможно до 6-8 часов в день.
- ежедневное использование ортезов на нижние конечности, изготовленных индивидуально (например, тьюторы на голеностопные суставы – для сидения, тьюторы на всю ногу – для сна) лежащим пациентом со СМА 5q для предотвращения и замедления процесса образования контрактур суставов конечностей.

7.2.2. Реабилитация «сидячих» пациентов:

Общие принципы:

- повышение мобильности пациентов;
- замедление прогрессирования мышечной слабости, потери функции и формирования атрофий бездействия;
- улучшение ручной манипуляции;
- создание условий для развития и нормального функционирования внутренних органов;
- разработка суставов и профилактика образования контрактур;
- формирование и поддержание симметричности позы;
- предупреждение сколиотической деформации позвоночника и перекоса таза;
- обучение бытовым навыкам и навыкам самообслуживания в среде.
- Особое значение в физической терапии уделяется формированию симметричности позы и минимизации различий в развитости и функции между правыми и левыми конечностями.

Нетехнические методы реабилитации:

- эрготерапия для оказания помощи пациенту в повседневной жизни, развития и поддержания ежедневно используемых им навыков.
- медико-логопедическая процедура при дисфагиях, которая будет полезной для пациентов всех клинических типов СМА I-III (техники логопедического массажа; упражнения, которые помогают задействовать и тренировать мышцы жевания и глотания, в том числе техники с возможностью использования логопедических зондов; включая обучение постуральным техникам, облегчающим глотание, лиц по уходу) с целью тренировок жевательных и глотательных мышц, сохранение/улучшение функций и жевания и глотания, предотвращения/профилактики челюстных контрактур, тренировки силы прикуса.
- медико-логопедическая процедура с использованием интерактивных информационных технологий (применяется при занятиях по улучшению артикуляции и коррекции речевых нарушений, может использоваться при проведении артикуляционной гимнастики).
- медицинский массаж лица, медицинского массажа шеи с целью тренировок жевательных и глотательных мышц, сохранение/улучшение функций и жевания и глотания, предотвращения/профилактики челюстных контрактур, тренировки силы прикуса.
- общий массаж медицинский, медицинский массаж верхних и нижних конечностей, медицинский массаж спины с целью улучшения состояния мышечного аппарата и для профилактики развития нейроортопедических проблем (массаж должен быть без чрезмерной силы воздействия на мышцы, нагрузка должна быть разумной, не вызывать утомление мышц) и др.).

Технические методы/средства реабилитации (ТСР):

- специализированные ортезы — ортопедические аппараты на нижние конечности и туловище сидячим пациентам со СМА 5q без контрактур для поддержания вертикальной позы и способности к передвижению с помощью средств дополнительной опоры. Пребывание в стоячем положении должно поощряться, поддерживаемое положение стоя должно составлять до 60 минут.
- ортезы туловища — корсеты функционально корригирующие (грудо-пояснично-крестцовые — типа TSLO) для улучшения осанки и двигательных функций.
- ортопедические аппараты – облегчённый аппарат на нижние конечности и туловище или аппараты на голеностопный и коленный суставы, или аппараты на всю ногу, или аппарат на нижние конечности и туловище для реципрокной ходьбы (RGO) - сидячим пациентам со СМА 5q, обладающим достаточной силой, для облегчения стояния и ходьбы с помощью других лиц.
- средства передвижения, адаптированные (индивидуализированные кресла-коляски с ручным приводом с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы и тела, комнатные и прогулочные, и изготовленные индивидуально по объёмной трёхмерной модели задней поверхности тела ложементы, установленные на колёсную базу кресла-коляски соответствующего размера и назначения) для обеспечения общей мобильности.

7.2.3. Реабилитация для «ходячих» пациентов

Общие принципы:

- приоритетность принципов дозирования физической нагрузки и внедрения физической терапии в повседневную жизнь ребенка.
- повышение выносливости/толерантности к физическим нагрузкам.

Нетехнические методы реабилитации:

- общий массаж медицинский, медицинский массаж верхних и нижних конечностей, медицинский массаж спины с целью улучшения состояния мышечного аппарата и для профилактики развития нейроортопедических проблем (массаж должен быть без чрезмерной силы воздействия на мышцы, нагрузка должна быть разумной, не вызывать утомление мышц).

Технические методы/средства реабилитации (ТСР):

- средства передвижения адаптированных (трости и многоопорной трости, ходунков колесных и других средств, наиболее полно отвечающих потребностям пациента, аппаратов RGO (см. у сидячих пациентов) ходячим пациентам со СМА 5q, требующим дополнительной опоры при ходьбе, с целью сохранения двигательной активности.
- ортопедическая обувь, имеющим деформации стоп, с целью облегчения двигательной активности.
- ортезы — аппараты или туторы на голеностопные суставы совместно с обувью ходячим пациентам со СМА 5q, имеющим деформации стоп, для облегчения ходьбы.
- средства передвижения, адаптированные — кресла-коляски активного типа ходячим пациентам со СМА 5q тип при ограниченной выносливости ребенка или необходимости передвижения на большие расстояния для увеличения мобильности пациента.
- реабилитационные и адаптированные для инвалидов изделия — опоры для сидения, отвечающих всем требованиям правильного позиционирования (дополненных боковыми фиксаторами корпуса на уровне груди, регулятором наклона спинки, подлокотниками с механизмом регулирования высоты, подставкой для стоп с механизмом регулирования угла наклона) ходячим пациентам со СМА 5q для профилактики.
- ортез туловища — функционально-корректирующий корсет при наличии угла деформации позвоночника, измеренного по методу Кобба, 15 и более градусов, изготовленного по слепку с грудной клетки ребенка, для сохранения баланса.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО
НОЗОЛОГИИ «5q-АССОЦИИРОВАННОЙ СПИНАЛЬНОЙ
МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ»**

Ташкент – 2024

8. Паллиативная медицинская помощь [36]

Паллиативная помощь — подход, целью которого является улучшение качества жизни пациентов и членов их семей, оказавшихся перед лицом угрожающего жизни заболевания. Главная задача паллиативной помощи — достижение, поддержка, сохранение и повышение, насколько это возможно, качества жизни пациента.

С **Рекомендуется** инвазивная вентиляция легких пациентам со СМА 5q с наложением трахеостомы при отсутствии эффекта от НИВЛ или невозможности ее осуществления для поддержания жизни пациента [104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С **Рекомендуется** включение в процесс принятия решений по паллиативной помощи на всех этапах заболевания с предоставлением полной и корректной информации родителей пациентов со СМА 5q для того, чтобы помочь законным представителям ребенка сделать информированный выбор в пользу оказания ему паллиативной помощи в соответствии с их убеждениями и предпочтениями [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

С **Рекомендуется** оказание доступной паллиативной медицинской помощи пациентам со СМА 5q, комплексно осуществляемой сотрудниками медицинских организаций и их подразделений, оказывающих специализированную паллиативную медицинскую помощь детям, в регулярном взаимодействии с семьей для обеспечения потребностей пациента и его законных представителей на различных этапах заболевания [62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: паллиативная помощь может оказываться на всех этапах ведения пациента со СМА: при постановке диагноза, во время принятия ключевых терапевтических решений, при возникновении жизнеугрожающих состояний, а также в терминальной фазе заболевания.

С **Рекомендуется** всем детям со спинальной мышечной атрофией, нуждающимся в оказании паллиативной медицинской помощи, проводить патронаж выездной патронажной бригадой отделения выездной патронажной паллиативной медицинской помощи детям с целью оказания паллиативной специализированной медицинской помощи детям в амбулаторной форме [106-109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

С **Рекомендуется** включение плановой оценки боли согласно шкалам, соответствующим возрасту и уровню нервно-психического развития ребенка, пациентам со СМА 5q для подбора обезболивания [110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

9. Принципы организации медицинской помощи пациентам со СМА 5q

Постановка диагноза СМА ставит много вопросов перед родственниками пациента и перед специалистами, работающими с такими пациентами. Многочисленные проблемы, возникающие при обнаружении и развитии заболевания СМА, для решения которых требуется грамотная организация процесса помощи при участии мультидисциплинарной команды специалистов и соблюдение основных принципов и подходов к ее оказанию. Данные принципы должны соблюдаться на любом этапе оказания медицинской помощи, как в момент постановки диагноза, так и на любом этапе наблюдения пациента.

- Пациент и его представители должны получать полную информацию о заболевании, его течении, патогенезе, прогнозах, осложнениях и методах возможной терапии.
- Диагноз СМА подразумевает возможность оказания первичной, специализированной и паллиативной помощи на всех этапах заболевания.
- При постановке диагноза СМА, семья должна быть направлена к специалисту, имеющему опыт работы с пациентами со СМА, обладающего современной информацией о течении заболевания и возможности участия в клинических испытаниях (новых лекарственных препаратов и/или технических устройств). Также важным является информирование семей о существующих общественных организациях, работающих с этой группой пациентов.
- К наблюдению за пациентом со СМА должна быть привлечена мультидисциплинарная команда специалистов в составе: врач-невролог, врач-педиатр/врач-терапевт, врач-генетик, специалист по респираторной поддержке (врач-пульмонолог и/или врач-анестезиолог-реаниматолог), врач-кардиолог, врач-травматолог-ортопед, врач-хирург, врач по медицинской реабилитации и врач-физиотерапевт, врач-диетолог, врач-гастроэнтеролог, а также сотрудники

медицинских организаций (и их подразделений), оказывающие специализированную паллиативную медицинскую помощь детям. Другие специалисты должны привлекаться по мере возникновения специфических проблем.

- Врач-невролог, как специалист в области нервно-мышечных заболеваний, осуществляет основное наблюдение за пациентами со СМА. Обязанности врача-невролога:
 1. обследование и постановка диагноза
 2. информирование семьи о заболевании
 3. составление плана многопрофильного наблюдения
 4. наблюдение за пациентом, оценка динамики и степени прогрессирования заболевания при регулярных осмотрах
 5. назначение поддерживающей терапии

На этапе оказания специализированной медицинской помощи врач-невролог принимает участие в оценке функционального состояния пациента (оценка по шкалам нервно-мышечных нарушений при СМА). При составлении плана многопрофильного наблюдения, врач-невролог определяет кратность наблюдения у других специалистов многопрофильной команды, соответственно текущему состоянию пациента. При каждом осмотре врач-невролог осуществляет переоценку текущего состояния пациента и в соответствии с этим вносит корректировки в план многопрофильного наблюдения. В своих рекомендациях врач-невролог указывает необходимые пациенту технические средства реабилитации, медицинскую аппаратуру, средства ортопедической коррекции, лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и др. в соответствии с выявленными потребностями пациента.

- Соблюдение принципа «раннего вмешательства», что подразумевает профилактику неизбежно возникающих осложнений на фоне развития заболевания и ранее применение технических средств реабилитации, медицинской аппаратуры и других методов терапии.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Первичный осмотр и консультация врача-невролога всем пациентам с подозрением на наличие СМА 5q	Да/нет
2	Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене SMN1 всем пациентам с подозрением на СМА 5q	Да/нет
3	Определение числа копий гена SMN2 у пациента с подтвержденным генетическим диагнозом СМА 5q	Да/нет
4	Консультация врача-генетика при постановке диагноза	Да/нет
5	Молекулярно-генетическое исследование на носительство мутаций в гене SMN1 родителям и всем сибсам пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СМА 5q	Да/нет
6	Оценка функционального двигательного статуса ребенка по релевантным шкалам и временным тестам	Да/нет
7	Оценка функции жевания и глотания	Да/нет
8	Оценка функции дыхания с проведением пульсоксиметрии	Да/нет
9	Осмотр и консультация врача-пульмонолога при клинических признаках нарушений дыхания	Да/нет
10	Осмотр и консультация врача-травматолога-ортопеда при постановке диагноза и далее по показаниям для оценки прогрессирования скелетных деформаций, выбора технологий	Да/нет

	ортезирования и пострурального контроля, а также для решения вопроса о показаниях к хирургическому ортопедическому лечению	
11	Раннее начало патогенетической терапии всем пациентам со СМА 5q после постановки клинического диагноза с обязательным генетическим подтверждением	Да/нет
12	Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене SMN1 у плода, и преимплантационная генетическая диагностика эмбриона (с использованием экстракорпорального оплодотворения) родителям пациента со СМА5q, а также парам, в которых каждый из партнеров является подтвержденным гетерозиготным носителем делеции 7 или 7-8 экзонов гена SMN1, с целью предотвращения повторного рождения ребенка со СМА в семье	Да/нет

Список литературы:

1. Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения. Нервные болезни. 2015 год, №3, стр.9-17. [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_3_2015_09.pdf];
2. Darras B.T. Spinal muscular atrophies // *Pediatr. Clin. North Am.* 2015. V. 62. № 3. P. 743–766. [<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.010>]
3. Scarciolla, O.; Stuppia, L.; De Angelis, M.V.; Murru, S.; Palka, C.; Giuliani, R.; Pace, M.; Di Muzio, A.; Torrente, I.; Morella, A.; et al. Spinal muscular atrophy genotyping by gene dosage using multiple ligation-dependent probe amplification. *Neurogenetics* 2006, 7, 269–276. [CrossRef] [PubMed]
4. Glascock, J.; Sampson, J.; Haidet-Phillips, A.; Connolly, A.; Darras, B.; Day, J.; Finkel, R.; Howell, R.R.; Klinger, K.; Kuntz, N.; et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J. Neuromuscul. Dis.* 2018, 5, 145–158. [CrossRef] [PubMed]
5. Butchbach, M.E.R. Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (SMN1 and SMN2): Implications for Spinal Muscular Atrophy Phenotype and Therapeutics Development. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 7896. [CrossRef]
6. Kolb, S.J.; Kissel, J.T. Spinal muscular atrophy: A timely review. *Arch. Neurol.* 2011, 68, 979–984. [CrossRef] [PubMed]
7. Kolb, S.J.; Kissel, J.T. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol. Clin.* 2015, 33, 831–846. [CrossRef]
8. Brzustowicz, L.M.; Lehner, T.; Castilla, L.H.; Penchaszadeh, G.K.; Wilhelmsen, K.C.; Daniels, R.; Davies, K.E.; Leppert, M.; Ziter, F.; Wood, D. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature* 1990, 344, 540–541. [CrossRef]

9. Groen, E.J.N.; Talbot, K.; Gillingwater, T.H. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: Promises and challenges. *Nat. Rev. Neurol.* 2018, 14, 214–224. [CrossRef]
10. Chaytow, H.; Faller, K.M.E.; Huang, Y.-T.; Gillingwater, T.H. Spinal Muscular Atrophy: From Approved Therapies to Future Therapeutic Targets for Personalized Medicine. *Cell Rep. Med.* 2021, 2, 100346. [[https://www.cell.com/cell-reports/medicine/fulltext/S2666-3791\(21\)00195-6](https://www.cell.com/cell-reports/medicine/fulltext/S2666-3791(21)00195-6)]
11. Rouzier, C.; Chaussenot, A.; Paquis-Flucklinger, V. Molecular diagnosis and genetic counseling for spinal muscular atrophy (SMA). *Arch. Pediatr.* 2020, 27, 7S9–7S14. [CrossRef]
12. Ojala, K.S.; Reedich, E.J.; DiDonato, C.J.; Meriney, S.D. In Search of a Cure: The Development of Therapeutics to Alter the Progression of Spinal Muscular Atrophy. *Brain Sci.* 2021, 11. [CrossRef]
13. Prior, T.W.; Leach, M.E.; Finanger, E. Spinal Muscular Atrophy. In *Gene Reviews*; University of Washington: Seattle, WA, USA, 1993.
14. Polido, G.J.; Miranda, M.M.V.D.; Carvas, N.; Mendonça, R.D.H.; Caromano, F.A.; Reed, U.C.; Zanoteli, E.; Voos, M.C. Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Dement. Neuropsychol.* 2019, 13, 436–443. [CrossRef]
15. CureSMA.org. Voice of the Patient Report. [<http://www.curesma.org/news/sma-voice-of-the-patient.html>]
16. Verhaart EC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy- a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):124. [<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0671-8>]
17. Farrar MA, Kiernan MC. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics.* 2015;12(2):290-302. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404441/>]
18. 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. [[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90460-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3)]
19. Strauss K. et al. Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPR1NT Study Update in Children with 2 Copies of SMN2 (4190). *Neurology*, April 13, 2021; 96 (15 Supplement), https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/4190.80
20. Strauss K. et al. Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPR1NT Study Update in Children with 3 Copies of SMN2 (4163). *Neurology*, April 13, 2021; 96 (15 Supplement), https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/4163.
21. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med.* 2022;28(7):1381-1389. doi:10.1038/s41591-022-01866-4
22. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med.* 2022;28(7):1390-1397. doi:10.1038/s41591-022-01867-3
23. Matesanz SE, Curry C, Gross B, et al. Clinical Course in a Patient With Spinal Muscular Atrophy Type 0 Treated With Nusinersen and Onasemnogene Apeparvovec. *J Child Neurol.* 2020;35(11):717-723. doi:10.1177/0883073820928784

24. Burghes A. H. M., Beattie C.E. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? // *Nat Rev Neurosci.* 2009 V. 10(8) P. 597-609. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2853768/>]
25. Rossoll W., Bassell G.J. Spinal muscular atrophy and a model for survival of motor neuron protein function in axonal ribonucleoprotein complexes. // *Results Probl Cell Differ.* 2009 V. 48 P. 289-326. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3718852/>]
26. Calucho M., Bernal S., Alías L. et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. // *Neuromuscul Disord.* 2018 V. 28(3) P. 208-215.71 [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433793/>]
27. Bernal S., Alías L., Barceló M.J. et al. The c.859G>C variant in the SMN2 gene is associated with both type II and III SMA and originates from a common ancestor. // *J Med Genet.* 2010 V. 47(9) P. 640-2. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20577007/>]
28. Sansone VA, Racca F, Ottonello G, et al. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(12):979-989. doi:10.1016/j.nmd.2015.09.009
29. Prior, T.W.; Krainer, A.R.; Hua, Y.; Swoboda, K.J.; Snyder, P.C.; Bridgeman, S.J.; Burghes, A.H.M.; Kissel, J.T. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2009, 85, 408–413 [<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.08.002>]
30. Babić, M.; Banović, M.; Berečić, I.; Banić, T.; Babić Leko, M.; Ulamec, M.; Junaković, A.; Koplčić, J.; Sertić, J.; Barišić, N.; et al. Molecular Biomarkers for the Diagnosis, Prognosis, and Pharmacodynamics of Spinal Muscular Atrophy. *J. Clin. Med.* 2023, 12. [<https://doi.org/10.3390/jcm12155060>]
31. Burr, P.; Reddivari, A.K.R. *Spinal Muscle Atrophy.* In StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560687/>]
32. Darras, B.T.; Farrar, M.A.; Mercuri, E.; Finkel, R.S.; Foster, R.; Hughes, S.G.; Bhan, I.; Farwell, W.; Gheuens, S. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs* 2019, 33, 919–932. [<https://doi.org/10.1007/s40263-019-00656-w>]
33. Glascock, J.; Sampson, J.; Haidet-Phillips, A.; Connolly, A.; Darras, B.; Day, J.; Finkel, R.; Howell, R.R.; Klinger, K.; Kuntz, N.; et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J. Neuromuscul. Dis.* 2018, 5, 145–158. [<https://doi.org/10.3233/JND-180304>]
34. Bartels, B.; Montes, J.; van der Pol, W.L.; de Groot, J.F. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 3, CD012120. [<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012120.pub2>]
35. D'Amico, A.; Mercuri, E.; Tiziano, F.D.; Bertini, E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011, 6, 71. [<https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-71>]
36. «Клинические рекомендации Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q» КР593. Россия. 2023. [<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/1018>]
37. Mellies U1, Dohna-Schwake C, Stehling F, Voit T. Sleep disordered breathing in spinal muscular atrophy. // *Neuromuscul Disord.* 2004 V.14(12)P.797-803.
38. 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]

39. Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F., et al; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. // *Neuromuscul Disord.* 2018 V. 28(2) P. 103-115. [doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005]
40. Sproule D.M., Montes J., Montgomery M., et al. Increased fat mass and high incidence of overweight despite low body mass index in patients with spinal muscular atrophy. // *Neuromuscul Disord.* 2009 ,V. 19(6) P. 391–6
41. Chen Y.S., Shih H.H., Chen T.H. et al. Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III. // *J Pediatr.* 2012 V. 160(3) P. 447-451.e1.
42. Wijngaarde C.A., Veldhoen E.S., van Eijk R.P.A., Stam M. et al. Natural History of Lung Function in Spinal Muscular Atrophy Orphanet.// *J Rare Dis* 2020 Apr V.10;15(1):P.88. doi: 10.1186/s13023-020-01367-y.
43. Fujak A., Raab W., Schuh A. et al. Natural course of scoliosis in proximal spinal muscularatrophy type II and IIIa: descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients. // *BMC Musculoskelet Disord.* 2013 V. 14 P. 283.
44. Kouwenhoven J.W., Van Ommeren P.M., Pruijs H.E., Castelein R.M. Spinal decompensation in neuromuscular disease. // *Spine (Phila Pa 1976).* 2006 V.31(7) P. E188-91.
45. Mazzone E., De Sanctis R., Fanelli L., Bianco F., Main M., van den Hauwe M., Ash M., de Vries R., Fagoaga Mata J., Schaefer K., D'Amico A., Colia G., Palermo C., Scoto M., Mayhew A., Eagle M., Servais L., Vigo M., Febrer A., Korinthenberg R., Jeukens M., de Viesser M., Totoescu A., Voit T., Bushby K., Muntoni F., Goemans N., Bertini 73 E., Pane M., Mercuri E..Hammersmith Functional Motor Scale and Motor Function Measure-20 in non ambulant SMA patients. // *Neuromuscul Disord.* 2014, V.24(4) P.347-52. doi: 10.1016/j.nmd.2014.01.003. Epub 2014 Jan 16.
46. Montes J, McDermott MP, Martens WB, Dunaway S, Glanzman AM, Riley S, Quigley J, Montgomery MJ, Sproule D, Tawil R, Chung WK, Darras BT, De Vivo DC, Kaufmann P, Finkel RS; Muscle Study Group and the Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. // *Neurology.* 2010, V.9;74(10) P.833-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d3e308.
47. Glanzman AM1, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, Scott C, Pane M, Messina S, Bertini E, Mercuri E, Finkel RS. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. // *Neuromuscul Disord.* 2010, V.20(3) P.155-61. doi:10.1016/j.nmd.2009.11.014. Epub 2010 Jan 13.
48. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, Salazar R, De Sanctis R, Pasternak A, Glanzman A, Coratti G, Civitello M, Forcina N, Gee R, Duong T, Pane M, Scoto M, Pera MC, Messina S, Tennekoon G, Day JW, Darras BT, De Vivo DC, Finkel R, Muntoni F, Mercuri E. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. // *Muscle Nerve.* V. 55(6) P.869-874. doi: 10.1002/mus.25430. Epub 2017 Feb 6.
49. Li L., Zhou W.J., Fang P. et al. Evaluation and comparison of three assays for molecular detection of spinal muscular atrophy. // *Clin Chem Lab Med.* 2017, V. 1;55(3) P.358-367.
50. Jin Y.W., Qu Y.J., Wang H. et al. Limitation of PCR-RFLP method for the detection of genetic mutations in spinal muscular atrophy. // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2012 V. 29(1) P. 34-7.
51. Yang L., Cao Y.Y., Qu Y.J. et al. Sanger sequencing for the diagnosis of spinal muscular atrophy patients with survival motor neuron gene 1 compound heterozygous mutation. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2017 V. 97(6) P. 418-423

52. Yinhong Zhang, Jing He, Yunqian Zhang, Li Li , Xinhua Tang, Lei Wang, Jingjing Guo, Chanchan Jin Sean Tighe, Yuan Zhang, Yingting Zhu, Baosheng Zhu. The Analysis of the Association Between the Copy Numbers of Survival Motor Neuron Gene 2 and Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein Genes and the Clinical Phenotypes in 40 Patients With Spinal Muscular Atrophy: Observational Study *Medicine (Baltimore)* 2020 Jan;99(3):e18809.doi: 10.1097/MD.00000000000018809.
53. Hausmanowa-Petrusewicz I., Karwańska A. Electromyographic findings in different forms of infantile and juvenile proximal spinal muscular atrophy. // *Muscle Nerve*. 1986 V. 9(1) P. 37-46.
54. Bromberg MB, Swoboda KJ. Motor unit number estimation in infants and children with spinal muscular atrophy.// *Muscle Nerve*. 2002, V.25(3) P.445-7.
55. Oudeman J1, Eftimov F2, Strijkers GJ2, Schneiders JJ2, Roosendaal SD2, Engbersen MP2, Froeling M2, Goedee HS2, van Doorn PA2, Caan MWA2, van Schaik IN2, Maas M2, Nederveen AJ2, de Visser M2, Verhamme C2. Diagnostic accuracy of MRI and ultrasound in chronic immune-mediated neuropathies. // *Neurology*. 2020, V.7;94(1):e62-e74. doi: 10.1212/WNL.0000000000008697. Epub 2019 Dec 11.
56. Zalneraitis E.L., Halperin J.J., Grunnet M.L. et al. Muscle biopsy and the clinical course of infantile spinal muscular atrophy. // *J Child Neurol*. 1991 V. 6(4) P. 324-8.
57. Wijngaarde C. A., Blank A. C., Stam M. et al. Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. // *Orphanet J Rare Dis*. 2017 V. 12 P. 67.
58. Palladino A1, Passamano L, Taglia A, D'Ambrosio P, Scutifero M, Cecio MR, Picillo E, Viggiano E, Torre V, De Luca F, Nigro G, Politano L. Cardiac involvement in patients with spinal muscular atrophies. // *Acta Myol*. 2011, V.30(3) P.175-8.
59. Wasserman H.M., Hornung L.N., Stenger P.J. Rutter M.M. Low bone mineral density and fractures are highly prevalent in pediatric patients with spinal muscular atrophy regardless of disease severity. // *Neuromuscul Disord*. 2017 Apr; 27(4): 331–337.doi: 10.1016/j.nmd.2017.01.019
60. Vai S., Bianchi M.L., Moroni I. et al. Bone and Spinal Muscular Atrophy. // *Bone*. 2015 V.79 P. 116-20.
61. Chua K., Tan C.Y., Chen Z. et al. Long-term Follow-up of Pulmonary Function and Scoliosis in Patients With Duchenne's Muscular Dystrophy and Spinal Muscular Atrophy.// *J Pediatr Orthop*. 2016 V. 36(1) P. 63-9
62. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H. et al; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. // *Neuromuscul Disord*. 2018 V. 28(3) P. 197-207
63. Клинический протокол по СМА К3 // <https://diseases.medelement.com/disease/спинальные-мышечные-атрофии-у-детей-2020/16412>
64. Simonds A.K. Home Mechanical Ventilation: An Overview. // *Ann Am Thorac Soc*. 2016 V. 13(11) P. 2035-2044.
65. Shoval H.A., Antelis E., Hillman A., et al. Onabotulinum Toxin A Injections Into the Salivary Glands for Spinal Muscle Atrophy Type I: A Prospective Case Series of 4 Patients.// *Am J Phys Med Rehabil*. 2018 V. 97(12)P . 873-878.
66. Moore G.E., Lindenmayer A.W., McConchie G.A., et al. Describing nutrition in spinal muscular atrophy: A systematic review. // *Neuromuscul Disord*. 2016 V. 26(7) P. 395-404.

67. Davis RH, Godshall BJ, Seffrood E, Marcus M, LaSalle BA, Wong B, et al. Nutritional practices at a glance: spinal muscular atrophy type I nutrition survey findings. // *J Child Neurol*.2014, V.29(11) P.1467–72.
68. Инструкция по медицинскому применению препарата ридиплам от 08.04.2024 г. <https://chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://assets.roche.com/f/189111/x/fe07221767/evrysdi.pdf>
69. Kirschner J. et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2020/07/09. European Paediatric Neurology Society. Published by Elsevier Ltd., 2020. Vol. 28. P. 38–43.
70. Инструкция по медицинскому применению препарата Золгенсма® (раствор для инфузий). [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2024-02-02_131-Zolgensma_PL_0007_v.3.0_RUr.pdf](https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2024-02-02_131-Zolgensma_PL_0007_v.3.0_RUr.pdf)
71. Al-Zaidy S.A., Mendell J.R. From clinical trials to clinical practice: practical considerations for gene replacement therapy in SMA type 1. *Pediatr. Neurol.* 2019; 100: 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007>
72. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovativegene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease>
73. <https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-receives-positive-chmpopinion-zolgensma-only-gene-therapy-spinal-muscular-atrophy-sma>
74. Cherry J.J., Kobayashi D.T., Lynes M.M., et al. Assays for the identification and prioritization of drug candidates for spinal muscular atrophy. // *Assay Drug Dev Technol.* 2014 V. 12 P. 315–41.
75. Pattali R., Mou Y., Li XJ. AAV9 Vector: a Novel modality in gene therapy for spinal muscular atrophy. // *Gene Therapy.* 2019. V. 26, P 287–295
76. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T. et al; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. // *N Engl J Med.* 2017 V. 377(18) P. 1723-1732.
77. Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A., Day J.W., Campbell C., Connolly A.M., and R.S. Finkel. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy.2018; 378
78. Ryabykh SO, Savin DM, Filatov EYu et al. Spinal muscular atrophy: clinical features and treatment of spinal and limb deformities. Interstate Consensus Protocol. *Hir. Pozvonoc.* 2020;17(2):79–94. In Russian. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2020.2.79-94>
79. Smith G, Bell SK, Sladky JT et al. Lumbosacral ventral spinal nerve root atrophy identified on MRI in a case of spinal muscular atrophy type II. *Clin Imaging.* 2019; 53:134-137. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.09.017
80. Veiga-Canuto D, Cifrián-Pérez M, Pitarch-Castellano I et al. Ultrasound-guided lumbar puncture for nusinersen administration in spinal muscular atrophy patients. *Eur J Neurol.* 2021;28(2):676-680. doi:10.1111/ene.14586
81. Darras B.T. , Chiriboga C.A. , Iannaccone S.T., Swoboda K.J. , Montes J., Mignon L. et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*; 2019 May 21;92(21):e2492-e250 doi:10.1212/WNL.0000000000007527
82. Servais, L.; Baranello, G.; Masson, R.; et al. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) 2020; *NEUROLOGY*; Volume: 94 Issue: 15 Supplement: S Meeting Abstract:

1302http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&qid=3&SID=C3tnfn4Grw1fI1vmPpP&page=1&doc=2

83. Mercuri, E ; Barisic, N; Boespflug-Tanguy, O ; Deconinck, N ; Kostera-Pruszczyk, ; Masson, R ; Mazzone, E ; Nascimento, A ; Saito, K ; Vlodayets, D (Vlodayets, Dmitry) et al. SUNFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA) Annual Meeting of the American-Academy-of-Neurology Toronto, CANADA Date: APR 25-MAY 01, 2020 NEUROLOGY. Volume: 94 Issue: 15 Supplement: S Meeting Abstract: 126
84. Bitetti I, Lanzara V, Margiotta G, Varone A. Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: a real-world observational study [published online ahead of print, 2022 May 24]. *Gene Ther.* 2022;10.1038/s41434-022-00341-6. doi:10.1038/s41434-022-00341-6
85. Mercuri E., Muntoni F., Baranello G. et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an openlabel, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):832-841. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9.
86. Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R. et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017 Nov 2;377(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1706198.
87. Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A. et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021 Apr;20(4):284-293. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6. Epub 2021 Mar 17
88. Dangouloff T., Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. // *Ther Clin Risk Manag.* 2019 V. P. 1153-1161.
89. Aton J., Davis R.H., Jordan K.C. et al. Vitamin D intake is inadequate in spinal muscular atrophy type I cohort: correlations with bone health. // *J Child Neurol.* 2014 V. 29(3), P.374-380
90. McElroy M.J., Shaner A.C., Crawford T.O., et al. Growing rods for scoliosis in spinal muscular atrophy: structural effects, complications, and hospital stays. // *Spine.* 2011 V. 36(16) P. 1305-131
91. Gerlinger I, Szalai G, Hollódy K, Németh A. Ultrasound-guided, intraglandular injection of botulinum toxin A in children suffering from excessive salivation. *J Laryngol Otol.* 2007;121(10):947-951. doi:10.1017/S0022215107006949.
92. Barnérias C., Quijano S., Mayer M., et al. Multicentric study of medical care and practices in spinal muscular atrophy type 1 over two 10-year periods. // *Arch Pediatr.* 2014, V. 21(4) P. 347-54.
93. Simonds A.K. Home Mechanical Ventilation: An Overview. // *Ann Am Thorac Soc.* 2016 V. 13(11) P. 2035-2044.
94. Axelson T, Willard A, Jain K1117 Survey of physician practice and opinions regarding the use of palivizumab as RSV prophylaxis, including in children with SMA Type 1 *Archives of Disease in Childhood* 2022;107:A246. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2022-rcpch.396>
95. Sansone VA, Racca F, Ottonello G, et al. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(12):979-989. doi: 10.1016/j.nmd.2015.09.009

96. Prior T.W. et al. A Positive Modifier of Spinal Muscular Atrophy in the SMN2 Gene //Am. J. Hum. Genet. Elsevier, 2009. Vol. 85, № 3. P. 408–413.
97. Wirth B. et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number // Hum. Genet. 2006. Vol. 119, № 4. P. 422–428.
98. De Vivo D.C., Bertini E., Swoboda K.J. et al; NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. //Neuromuscul Disord. 2019.V. 29(11) P. 842-856.
99. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. 2000 Feb 24 [Updated 2020Dec 3]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>.
100. Nance J.R. Spinal Muscular Atrophy // Contin. (Minneapolis Minn). 2020. Vol. 26, № 5. P.1348–1368.
101. Wijngaarde C.A. et al. Natural history of lung function in spinal muscular atrophy //Orphanet J. Rare Dis. 2020. Vol. 15, № 1. P. 88.
102. Mongiovi P. et al. Patient reported impact of symptoms in spinal muscular atrophy(PRISM-SMA) //Neurology. – 2018. – Т. 91. – №. 13. – С. e1206-e1214.
103. Günther R. et al. Patient-reported prevalence of non-motor symptoms is low in adult patients suffering from 5q spinal muscular atrophy //Frontiers in neurology. – 2019. – Т. 10. – С. 1098
104. Hull J., Anipravan R., E.Chan et al. (2012). Guidelines for respiratory management of children with neuromuscular weakness British Thoracic Society Respiratory Management of Children with Neuromuscular Weakness Guideline Group // Thorax, 2012 V. 67 S. 1. –i1 – i40
105. Dybwick K., Tollali T., Nielsen E.W. et al. Why does the provision of home mechanical ventilation vary so widely? // Chronic Respir Dis, 2010 V. 7 P. 67-73.
106. Жданова Л.В., Лебедева О.А., Колмакова В.В., Русинова Т.А. Развитие амбулаторной паллиативной помощи детям и подросткам в Республике Бурятия // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2019. Вып.1. С.39–43.
107. Минаева Н.В., Исламова Р.И., Баженова М.И. Выездная патронажная паллиативная медицинская помощь детям: двухлетний опыт работы некоммерческой благотворительной организации // «Вопросы современной педиатрии». 2020; 19(1): 46-56.
108. Соколова М.Г., Никишина О.А. Использование искусственной вентиляции легких у тяжелобольных детей в домашних условиях // «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». – 2013. Том №8, №1. – С.262-263
109. Исламова Р.И., Порхачева Ю.А., Минаева Н.В. Организация респираторной поддержки паллиативному пациенту со спинальной мышечной атрофией //«Актуальные вопросы педиатрии». Материалы краевой научно-практической конференции, посвященной памяти профессора И.П.Корюкиной. Пермь, 2021. - с 71-75
110. Engel J. M., Kartin D., Carter G. T., Jensen M. P., Jaffe K. M. Pain in youths with neuromuscular disease. //American Journal of Hospice and Palliative Medicine. 2009 V.26(5) P. 405–412. doi: 10.1177/1049909109346165
111. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2025-02-12>
112. Darras B.T. , Chiriboga C.A. , Iannaccone S.T., Swoboda K.J. , Montes J., Mignon L. Et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term

results from the phase ½ studies. *Neurology*; 2019 May 21;92(21):e2492-e250
doi:10.1212/WNL.0000000000007527.