

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
СПІНАЛЬНОЇ М'ЯЗОВОЇ АТРОФІЇ**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

ЗМІСТ

ЗМІСТ	2
Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	4
<i>ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ</i>	8
Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care	10
1. Вступ.....	10
2. Методологія	11
2.1. <i>Діагностика СМА</i>	12
2.2. <i>Контроль перебігу: міждисциплінарний підхід</i>	17
2.3. <i>Нервово-м'язове обстеження та обстеження опорно-рухового апарату</i>	17
2.4. <i>Реабілітація</i>	18
2.4.1. <i>Несидячі пацієнти</i>	18
2.4.2. <i>Сидячі пацієнти</i>	23
2.4.3. <i>Ходячі пацієнти</i>	24
2.5. <i>Ортопедична терапія</i>	25
2.5.1. <i>Ведення деформацій хребта</i>	25
2.6. <i>Лікувальне харчування, дисфункція ковтання та дисфункція шлунково-кишкового тракту</i>	28
2.6.1. <i>Несидячі пацієнти</i>	36
2.6.2. <i>Сидячі пацієнти</i>	37
2.6.3. <i>Ходячі пацієнти</i>	44
Посилання	46
Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics	50
Стислий огляд	50
1. Вступ.....	50
2. Пульмонологічне лікування.....	50
3. Несидячі пацієнти	51
3.1. <i>Обстеження</i>	51
3.2. <i>Терапевтичне втручання</i>	51
3.3. <i>Очистка дихальних шляхів</i>	51
3.4. <i>Вентиляція</i>	52
3.5. <i>Лікарські засоби</i>	55
4. Сидячі пацієнти	56
4.1. <i>Обстеження</i>	56

5. Терапевтичне втручання	56
5.1. Очистка дихальних шляхів	56
5.2. Вентиляція	57
5.3. Лікарські засоби.....	60
6. Ходячі пацієнти	60
6.1. Обстеження	60
6.2. Терапевтичне втручання.....	60
6.3. Догляд в умовах інтенсивної терапії	60
6.4. Обстеження і догляд у разі гострого захворювання в домашніх умовах	61
6.5. Міркування щодо транспортування від дому до лікувального закладу та обстеження у відділенні невідкладної допомоги.....	63
6.6. Міркування щодо можливостей медичного центру/лікувального закладу	63
6.7. Виписка з лікувального закладу	65
6.8. Допроцедурне обстеження [33], анестезія/седація [34,35] та знеболення	66
7. Медикаментозне лікування, харчові добавки та щеплення.....	66
8. Ураження інших органів	70
9. Етичні міркування	71
10. Висновки	72
Посилання	75

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова
Олександрович робочої групи;

Самоненко завідувачка Центру орфанних захворювань та генної терапії
Наталія Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ»
В'ячеславівна Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови
робочої групи з клінічних питань;

Біляєв Андрій завідувач кафедри дитячої хірургії, анестезіології, ортопедії та
Вікторович травматології Національного університету охорони здоров'я
України імені П.Л. Шупика;

Белка Катерина доцент кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії
Юріївна Інституту післядипломної освіти Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця;

Горовенко завідувач кафедри медичної та лабораторної генетики
Наталія Національного університету охорони здоров'я України імені
Григорівна П.Л. Шупика, Президент Всеукраїнської асоціації спеціалістів
з медичної та лабораторної генетики;

Гуржій Олена провідний науковий співробітник «Лабораторія спадкової
Ігорівна нервово-м'язової патології та технічних засобів її компенсації»
державної установи «Інститут неврології, психіатрії та
наркології Національної академії медичних наук України» (за
згодою);

Ладонько асистент кафедри дитячої хірургії, анестезіології, ортопедії та
Оксана травматології Національного університету охорони здоров'я
Валеріївна України імені П.Л. Шупика;

Сінчук Наталія доцент кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного
Іванівна медичного університету імені М.І. Пирогова;

Семеряк Орест керівник Центру нервово-м'язових захворювань та
Михайлович захворювань периферичної нервової системи комунального
некомерційного підприємства Львівської обласної ради
«Львівська обласна клінічна лікарня» (за згодою);

Матюшенко Віталій Миколайович	президент Благодійного фонду «Діти зі спінальною м'язовою атрофією» (за згодою);
Назар Оксана Василівна	завідувач кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Ольхович Наталія Вікторівна	завідувачка лабораторією медичної генетики Спеціалізованого медико-генетичного центру Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;
Острополец Наталія Андріївна	головний спеціаліст відділу розвитку медичних послуг Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України;
Пацьора Марина Ігорівна	лікар-педіатр Центру орфанних захворювань та генної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;
Телега Тетяна Іванівна	фізичний терапевт комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний спеціалізований будинок дитини «Гіппократ» (за згодою);
Шатілло Андрій Валерійович	завідувач лабораторії спадкової нервово-м'язової патології та технічних засобів її компенсації державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Шклярська Тетяна Олександрівна	лікар-невролог Центру орфанних захворювань та генної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України.
Методичний супровід та інформаційне забезпечення	
Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Міщенко Тамара Сергіївна	завідувачка кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, д.мед.н., професор;
Моїсеєнко Раїса Олександрівна	проректор з навчальної, лікувальної роботи та діяльності університетських клінік Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2030 рік

Список скорочень

ВФДК	відеофлюороскопічне дослідження ковтання
ГЕРХ	гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ДЕХ	домашнє ентеральне харчування
ЕМГ	електроміографія
ІМТ	індекс маси тіла
КК	концентрація креатинкінази
КН	клінічна настанова
НМР	нервово-м'язові розлади
ПГС	повногеномне секвенування
ПЕС	повноекзомне секвенування
РГ	робоча група
РСВ	респіраторно-синцитіальний вірус
СЛ	стандарт лікування
СМА	спінальна м'язова атрофія
ФЗЄ	функціональна залишкова ємність
ФЗЄЛ	форсована життєва ємність легень
ФТ	фізична терапія
CPAP	постійний позитивний тиск у дихальних шляхах (continuous positive airway pressure)
ШПН	швидкість провідності нерва
6MWT	тест на ходіння протягом 6 хвилин (6 minute walk test)
AFO	ортез гомілковостопного суглоба
HFMSE	Розширена шкала функціональної моторики за Гаммерсмітом (Hammersmith Function Motor Scale Expanded)
qPCR	кількісна полімеразна ланцюгова реакція
KAFO	ортез коліно-гомілковостопний
MFM	оцінка моторної функції (Motor Function measure)
MLPA	мультиплексна лігазна ампліфікація ДНК-зондів
NGS	секвенування наступного покоління
NIV	неінвазивна вентиляція з позитивним тиском (non-invasive positive pressure ventilation)
NREM	не швидкий рух очних яблук (non-rapid eye movements)
REM	швидкий рух очних яблук (rapid eye movements)
RULM	переглянутий модуль для оцінки рухів верхніх кінцівок (Revised Upper Limb Module)
TLSO	торакально-люмбо-сакральний ортез
TREAT-	(treat NeuroMuscular Disease) глобальна мережа експертів у
NMD	нервово-м'язові захворювання
SMN1	ген виживання мотонейронів 1
SMN2	ген виживання мотонейронів 2

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Клінічна настанова (далі - КН) «Спінальна м'язова атрофія» (далі - СМА) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженій наказом МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313 (зі змінами).

Спінальна м'язова атрофія - це важке нервово-м'язове захворювання, спричинене дефектом гена моторного нейрона виживання 1 (SMN1). Захворюваність становить приблизно 1 на 11 000 живонароджених. У 2007 році Міжнародна конференція зі стандартів лікування СМА опублікувала консенсусну заяву щодо стандарту лікування СМА, що широко використовується у всьому світі.

Дана КН є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією документів **Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care** та **Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics**, що були обрані робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам зі СМА і ґрунтуються на даних доказової медицини щодо ефективності та безпеки медичних заходів та організаційних принципів її надання. Використані джерела були обрані на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту – опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

У частині 1 представлені методи, використані для досягнення цих рекомендацій, а також інформація щодо діагностики, реабілітації, ортопедичного лікування та лікування хребта; управління харчуванням, ковтанням і шлунково-кишковим трактом. Лікування легень, невідкладна допомога, ураження інших органів, етичні питання, лікарські засоби та вплив нових методів лікування СМА обговорюються в частині 2. Також розглядаються питання етики та вибір паліативної, підтримуючої терапії.

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН та відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відміняють індивідуальної відповідальності спеціалістів з охорони здоров'я за прийняття належних рішень

відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Спеціаліст з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта, можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care

Стислий огляд

Спінальна м'язова атрофія (СМА) — це нервово-м'язове захворювання, викликане дефектом у гені виживання мотонейронів 1 (*SMN1*). Захворюваність на СМА становить приблизно 1 випадок на 11 000 живонароджених. У 2007 році Міжнародна конференція зі стандартну лікування СМА опублікувала консенсусний висновок щодо стандарту лікування СМА, що відтоді широко застосовується по всьому світові. У цій публікації ми подаємо оновлення у двох частинах щодо тем, охоплених у попередніх рекомендаціях. У частині 1 ми представляємо методи розробки цих рекомендацій та інформацію щодо діагностування, реабілітації, ортопедичної терапії і догляду на хребтом, а також лікувального харчування, забезпечення ковтання та догляду за шлунково-кишковим трактом. У частині 2 розглядаються контроль за функцією дихання, інтенсивна терапія, ураження інших органів, етичні питання, лікарські засоби та вплив нових видів лікування на СМА.

Коментар робочої групи: представлені матеріали консенсусу опубліковано у 2017 році Eugenio Mercuri, et al., *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care, Neuromuscular Disorders* (2017), doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005; Richard S. Finkel, et al., *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics, Neuromuscular Disorders* (2017), doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.

1. Вступ

Спінальні м'язові атрофії (СМА) охоплюють групу нервово-м'язових розладів, що характеризуються дегенерацією альфа-мотонейронів у спинному мозку з прогресивною атрофією м'язів, слабкістю та паралічем [1]. Найпоширеніша форма СМА викликана дефектом гену виживання мотонейронів 1 (*SMN1*), локалізованого в 5q11.2-q13.3 [2]. До цієї форми належить широкий спектр фенотипів, що класифікуються в клінічні групи за віком дебюту захворювання та максимальної досягнутої моторної функції: дуже слабкі немовлята, нездатні сидіти без підтримки (тип 1), неходячі пацієнти, здатні сидіти самостійно (тип 2), а також ходячі пацієнти з дебютом захворювання в дитячому (тип 3) і дорослому віці (тип 4).

У 2004 році Міжнародна конференція створила експертний комітет, до складу якого увійшли фахівці з вивчення СМА, з метою підготовки консенсусного висновку щодо стандарту лікування СМА [3]. Для вивчення різних аспектів діагностики й лікування, головним чином реабілітації та ортопедичного догляду, забезпечення функції дихання, організації харчування та паліативного догляду були створені різні робочі групи. Кожну групу очолювали

по два керівники, які координували роботу інших запрошених експертів. Для вивчення консенсусної експертної думки та визначення тем щодо яких не вдалося досягти консенсусу, та які вимагають подальшого дослідження, використовувалася дельфійська методика (Delphi technique) [4].

Звіт за консенсусним висновком щодо стандарту лікування (СЛ) СМА було опубліковано в 2007 р. [3]. Відтоді рекомендації широко застосовуються лікарями у всьому світі, були перекладені іншими мовами та популяризуються групами захисту прав пацієнтів і міжнародними організаціями у сфері нервово-м'язових захворювань, такими як TREAT-NMD. Нещодавно, з появою клінічних випробувань СМА [5–8], рекомендації також використовувалися в протоколах як еталон для обережності під час участі в клінічному випробуванні.

Протягом останнього десятиріччя з'являється дедалі більше свідчень щодо покращення перебігу захворювання за всіма типами СМА [9–11]. Навіть при найтяжчій формі СМА, типу 1, спостерігалось підвищення рівня виживаності як результат більш проактивного підходу після впровадження неінвазивної вентиляції та ентерального харчування, що були запропоновані у першоджерелах СЛ [12,13]. Імовірно, що таке покращення є результатом реалізації рекомендацій, наведених у консенсусному висновку, а також вдосконалення медичного догляду, що не завжди відображається в поточних публікаціях.

У цьому документі ми повідомляємо про оновлення консенсусної заяви з огляду на необхідність включити нещодавно опубліковані дані та більш загальні досягнення в темах, розглянутих в оригінальній версії. Також додано нові аспекти, такі як ті, що стосуються невідкладної допомоги, лікарських засобів або залучення інших органів.

Потреба в оновленні також була викликана появою клінічних випробувань [14]. Схвалення першого препарату для лікування СМА в грудні 2016 року та багатообіцяючі перші результати інших клінічних випробувань змінили точку зору лікарів і сімей, які тепер більш готові бути проактивними в лікуванні цього розладу, особливо при 1 типі.

2. Методологія

До цього оновлення включено дев'ять тем: 1. Діагностика і генетика 2. Фізіотерапія і реабілітація 3. Ортопедичне лікування, спостереження за ростом і станом кісток 4. Харчування 5. Пульмонологічне лікування 6. Інтенсивна терапія в умовах стаціонару 7. Ураження інших органів 8. Лікарські засоби 9. Етичні питання і паліативний догляд.

Для роботи над кожною темою було визначено двох керівників, у більшості випадків по одному з Європи та зі США, які очолювали відповідну робочу групу і запрошували інших фахівців, а також, за потреби, щонайменше одного пацієнта з СМА та батьків/опікунів. Вибір учасників кожної підгрупи ґрунтувався на суворих критеріях. До участі запрошувалися фахівці з усіх континентів, які мали публікації на відповідну тему або володіли значним досвідом у цій сфері та входили до складу національних чи міжнародних робочих груп.

Пошук літератури дозволив виявити всі дотичні статті, що були класифіковані залежно від їхньої узгодженості з попередніми рекомендаціями [3], а також того, чи представлялися в них нові або відмінні результати.

Кожна робоча група (РГ) провела 2 попередні телефонні конференції та щонайменше 2 сесії за дельфійською методикою на основі інтернет-технологій. У першій сесії за дельфійською методикою використовувалися відкриті запитання для визначення конкретних тем. Друга сесія зосереджувалася на темах, що були визначені як найважливіші під час першої сесії.

Під час семінару, в якому брали участь керівники всіх робочих груп, аналізувалися та обговорювалися результати перегляду наукових публікацій та перших двох сесій. Для аналізу результатів використовувалися настанови Американської педіатричної академії щодо класифікації рекомендацій для клінічної практики [15].

У кожній робочій групі всі теми було підсумовано за такими критеріями: а) досягнуто консенсусу на основі одноголосної думки; б) досягнуто консенсусу на основі думки більшості із зазначенням думки меншості; в) консенсусу не досягнуто, слід виконати більше роботи.

Після семінару були проведені додаткові дельфійські сесії для подальшого вивчення аспектів, що вимагали глибшого визначення, про які наголошувалося під час семінару. Детальна інформація про використану методологію нещодавно опублікована у звіті семінару [16].

Результати були розділені на підрозділи на основі класифікації, використаній у вихідному консенсусному висновку. Враховуючи той факт, що пацієнти з типом 3, які втратили здатність пересуватися, поділяють багато спільних аспектів з пацієнтами з типом 2, представники цих двох груп спільно позначаються як «сидячі пацієнти», тоді як пацієнти з типом 3, які не втратили здатності пересуватися, позначаються як «ходячі пацієнти». Пацієнти з типом 1 позначаються як «несидячі пацієнти».

2.1. Діагностика СМА

Діагностичний процес для СМА не змінився з часу оригінальної консенсусної заяви [3], але стала доступною більш точна інформація про генетичне походження.

В цілому, за відсутності попередніх випадків в родині, процес діагностування спирається на клінічні ознаки. Первинне обстеження немовлят виявляє такі клінічні ознаки, як гіпотонія, прогресивна симетрична і проксимальна слабкість, що більшою мірою вражає ноги, ніж руки, без ураження м'язів обличчя, проте часто зі слабкістю бульбарних м'язів. Спостерігається також слабкість міжреберних м'язів із відносним збереженням функції діафрагми, що пояснює типову «дзвоноподібну» форму грудної клітки і парадоксальний тип дихання. Початок у наступному віковому періоді після грудного віку подібним чином характеризується гіпотонією і проксимальною слабкістю, але з менш вираженими бульбарними й респіраторними ознаками.

У приблизно 96% пацієнтів СМА спричиняється гомозиготною відсутністю 7-го і 8-го екзонів у гені *SMN1*, або, в деяких випадках, тільки 7-го екзону [2,17–

20]. Більшість пацієнтів успадковують делецію гена *SMN1* від своїх батьків; у літературі описані свідчення про de-novo делеції в одному з двох алелей у 2% пацієнтів [21]. У 3–4% пацієнтів можуть бути виявлені інші мутації гена *SMN1*, як правило, із делецією *SMN1* на іншому алелі [22].

Результати популяційних досліджень свідчать про варіації частотності носіїв делецій *SMN1* - найвища частотність носіїв делецій спостерігається серед представників монголоїдної раси (2,4%) [23]. Локус SMN 1 належить до геномного регіону з інвертованою дуплікацією на людській хромосомі 5, яка містить ген-паралог, *SMN2*. У всіх пацієнтів з СМА ген *SMN2* неушкоджений. Проте кількість копій гена *SMN2* у загальній популяції перебуває в діапазоні від 0 до 4 на хромосомі 5. У пацієнтів зі СМА завжди присутня щонайменше 1 копія гена *SMN2*.

Коментар робочої групи:

Найчастіший діапазон 1-4 копії, проте кількість копій може бути й більшою, до 8. У живонароджених пацієнтів з 5q СМА не зустрічається 0 копій гена *SMN2*. Такі ембріони нежиттєздатні. Вкрай тяжкий перебіг захворювання з народження, потреба у дихальній підтримці, коротка виживаність – це про 0 тип СМА, а не про 0 копій *SMN2*. При 0 типі СМА ген *SMN2* присутній у 1 копії.

Джерела:

Butchbach MER (2016) Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front. Mol. Biosci.* 3:7. doi: 10.3389/fmolb.2016.00007

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2016.00007/full>

Butchbach ME. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci.* 2016 Mar 10;3:7. doi: 10.3389/fmolb.2016.00007. PMID: 27014701; PMCID: PMC4785180.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785180/>

Hsieh-Li, H., Chang, JG., Jong, YJ. et al. A mouse model for spinal muscular atrophy. *Nat Genet* 24, 66–70 (2000).

https://www.nature.com/articles/ng0100_66

Rouzier C, Chaussenot A, Paquis-Flucklinger V. Molecular diagnosis and genetic counseling for spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr.* 2020 Dec;27(7S):7S9-7S14. doi: 10.1016/S0929-693X(20)30270-0. PMID: 33357600.

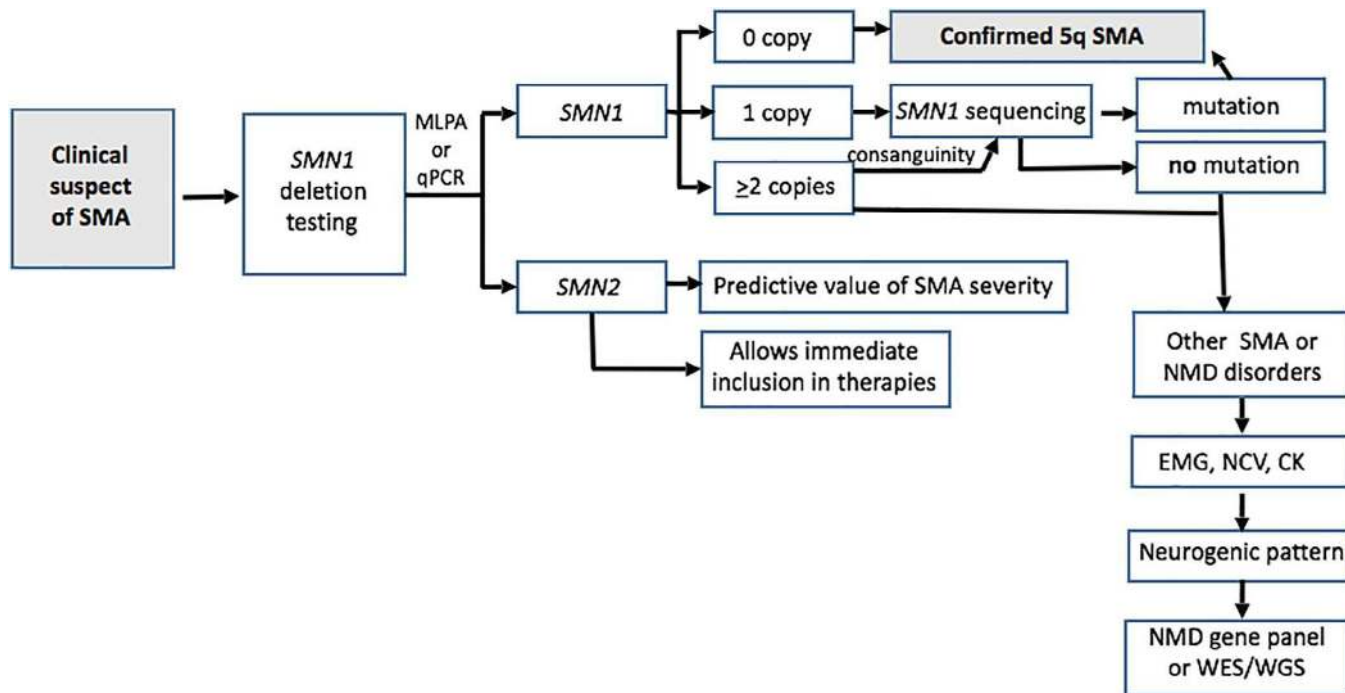
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33357600/>

В основі діагностування СМА лежать молекулярні генетичні аналізи. Генетичний аналіз на *SMN1/SMN2* є надзвичайно надійним і належить до

Клінічна підозра на СМА	Тест на делецію SMN1	MLPA або qPCR	0 копій	Підтверджена СМА за локалізацією у 5q	
			1 копія	Секвенування SMN1	мутація
			Єдинокровність		без мутації
			≥2 копії		
			Прогностичне значення ступеня тяжкості СМА		
Допускається негайне включення в програму лікування		Інші види СМА або НМР			

обстежень першої лінії при підозрі на СМА у типовому випадку (Мал. 1). Типові випадки не вимагають виконання біопсії м'язів.

Мал. 1 Діагностичний алгоритм для спінальної м'язової атрофії (СМА: спінальна м'язова атрофія; SMN1: ген виживання мотонейронів 1; SMN2: ген виживання мотонейронів 2; НМР:



нервово-м'язові розлади; ЕМГ: електроміографія; ШПН: швидкість провідності нерва; КК: концентрація креатинкінази; ПЕС: повноекзомне секвенування; ПГС: повногеномне секвенування).

Мал. 2 Міждисциплінарний підхід.



Як правило, у дітей із типом 1 і 2 також немає потреби виконувати ЕМГ; це обстеження може допомогти при діагностуванні більш хронічних форм, при яких фенотип може бути не так чітко вираженим. Як правило, у пацієнтів з СМА концентрація креатинкінази в сироватці крові перебуває у межах норми або лише незначно підвищена; водночас, зареєстровано декілька винятків із суттєво (в 10 разів) підвищеною концентрацією, тому цей тест не обов'язково виключає діагноз [24].

«Золотим стандартом» генетичних аналізів на СМА є кількісний аналіз як *SMN1*, так і *SMN2* із використанням мультиплексної лігазної ампліфікації ДНК-зондів (MLPA), кількісної полімеразної ланцюгової реакції (qPCR) або секвенування наступного покоління (NGS) [23,25–27]. Гомозиготні делеції *SMN1* також можуть бути виявлені за допомогою PCR із наступним рестрикційним аналізом. Цей метод є швидшим і дешевшим та часто доступним у багатьох лабораторіях, проте він не дозволяє визначити кількість копій *SMN1* або *SMN2*. Водночас, інформація про копії *SMN1* є важливою для визначення гетерозиготних делецій, тоді як відомості про копії *SMN2* є істотними для визначення прогнозу й терапевтичних підходів.

Відсутність обох повних копій *SMN1* становить основу для діагностування СМА. Якщо наявна лише 1 повна копія, і клінічний фенотип сумісний з СМА, слід виконати секвенування іншого гена *SMN1*, щоб знайти інші приховані мутації. Якщо наявні обидві повні копії *SMN1*, діагноз СМА є надзвичайно мало ймовірним, проте, якщо спостерігається явно виражений типовий фенотип

або кровна спорідненість, слід виконати секвенування гена *SMN1*. Якщо результати секвенування свідчать про неушкоджений ген *SMN1* за наявності фенотипу, характерного для СМА, включно з нейрогенною ЕМГ, слід розглянути наявність інших захворювань мотонейронів.

Було досягнуто консенсусу, що навіть із урахуванням того, що кількість копій *SMN2* не є суттєвою для діагностування СМА, цей показник слід визначати в межах стандартної процедури, оскільки він є важливим чинником, що впливає на ступінь тяжкості фенотипу СМА [26,28–30] (Додаткова таблиця S1).

Більшість пацієнтів зі СМА типу 1 мають дві копії *SMN2*, пацієнти зі СМА типу 2 і типу 3a (дебют до досягнення 3-річного віку) — три копії *SMN2*, пацієнти зі СМА типу 3b (дебют після досягнення 3-річного віку) — чотири копії *SMN2*, тоді як пацієнти з типом 4 - від чотирьох до шести копій [26,30]. Хоча спостерігається міцна кореляція між кількістю копій *SMN2* і ступенем тяжкості захворювання, існують також винятки, тому в окремих випадках кількість копій *SMN2* може не передбачати ступеня тяжкості фенотипу. Це обмеження слід згадувати при повідомленні про кількість копій або при консультуванні пацієнтів чи їхніх родин.

Ще одна причина визначати кількість копій *SMN2* полягає в тому, що сьогодні цей показник використовується як критерій набору пацієнтів у клінічні випробування [7,8].

Наявність *SMN1* з одночасною гомозиготною відсутністю *SMN2* - генотип, виявлений у приблизно 3-5% контрольних осіб - не має очевидного значення для фенотипу [2,20]. Наявність щонайменше одного повністю функціонального гену *SMN1*, що є типовою ситуацією для носіїв СМА, є достатньою для захисту від СМА.

Очевидно, що генетичне консультування є важливим під час постановки діагнозу, так само як психологічна підтримка родин, особливо при повідомленні про діагноз СМА типу 1.

Коментар робочої групи:

*В Україні лабораторна діагностика СМА здійснюється з використанням кількісної полімеразної ланцюгової реакції (qPCR) та/або аналізу кількості копій *SMN1* і *SMN2* із використанням мультиплексної лігазної ампліфікації ДНК-зондів (MLPA). Також доступне проведення секвенування гена *SMN1* у випадках негативного результату попереднього тестування і наявності вираженого типового фенотипу СМА. З 17 жовтня 2022 року в Україні впроваджено масовий неонатальний скринінг на 5q варіант СМА у північних і західних регіонах України, а з 24 квітня 2023 року – по всій Україні. Неонатальний скринінг здійснюється з використанням кількісної полімеразної ланцюгової реакції (qPCR). У разі виявлення позитивного результату підтвердження діагнозу проводиться шляхом аналізу кількості копій *SMN1* і *SMN2* із використанням MLPA. Порядок проведення масового неонатального скринінгу на СМА затверджений наказом МОЗ України від 01.10.2021 року № 2142.*

Рідкісні варіанти СМА, які обумовлені точковими мутаціями в гені SMN1, в ході масового неонатального скринінгу не виявляються.

2.2. Контроль перебігу: міждисциплінарний підхід

Міждисциплінарний підхід є ключовим елементом контролю перебігу захворювання у пацієнтів з СМА [1,3]. СМА — це комплексний розлад, що передбачає різні аспекти догляду та залучення різних фахівців, тому кожен з аспектів слід розглядати не ізольовано, а в рамках міждисциплінарного підходу (Мал. 2). У минулому родинам доводилося координувати всі обстеження та візити, проте зараз рекомендується, щоб усі ці аспекти координував один лікар, як правило, невролог або дитячий невролог, якому відомо про перебіг захворювання та потенційні проблеми. Це дозволить спостерігати за різноманітними аспектами, що, як відомо, є частиною прогресування захворювання, а також, за можливості, надавати профілактичний догляд.

Коментар робочої групи: Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2021 року № 377 «Про схвалення Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки» прописано дотримання мультидисциплінарного підходу для надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання. Створення мультидисциплінарної команди передбачено Положенням про мережу референтних центрів з питань рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 07.09.2022 року № 1620 «Про мережу референтних центрів з питань рідкісних (орфанних) захворювань», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 26 вересня 2022 року за № 1119/38455 та Порядком надання медичної допомоги мультидисциплінарною командою референтного центру з питань рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 30.03.2023 року № 597 «Про затвердження Порядку надання медичної допомоги мультидисциплінарною командою референтного центру з питань рідкісних (орфанних) захворювань», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 14 квітня 2023 року за № 624/39680.

2.3. Нервово-м'язове обстеження та обстеження опорно-рухового апарату

Клінічна оцінка СМА включає виконання фізикального обстеження із особливою увагою на опорно-руховий апарат і пов'язані функціональні розлади. Вибір обстежень відображатиме аспекти, що є більш доречними для кожного ступеня тяжкості (Додаткова таблиця S2).

До них слід включити різні засоби оцінки сили та діапазону рухів суглоба, відповідні шкали з оцінки моторної функції [31–35], а також тести на швидкість для моніторингу тих аспектів функціонального статусу, що відображають повсякденну діяльність (Таблиця 1).

Кваліфікованим оцінювачам слід виконувати ці обстеження кожні 6 місяців як стандартну процедуру, за винятком особливих обставин, що вимагають

іншого подальшого спостереження.

Регулярний моніторинг цих аспектів дозволить відстежувати можливі зміни з перебігом часу, визначати сфери, що вимагатимуть втручання, а також відповіді на втручання. Використання цих обстежень також дозволить порівнювати окремі результати з траєкторіями прогресування, про які повідомляється у нещодавніх дослідженнях [36,37].

Коментар робочої групи: Дані оцінювання входять до компетенції лікарів фізичної та реабілітаційної медицини.

2.4. Реабілітація

Проактивний підхід реабілітації, у тому числі регулярні сесії фізичної терапії (ФТ), може вплинути на траєкторії прогресування. У дослідженнях за участі сидячих і ходячих пацієнтів функціональні зміни протягом 12 місяців для всієї когорти були мінімальними, а незначна кількість статистичних викидів з більш істотною втратою функціональних видів діяльності часто була представлена пацієнтами зі збільшенням контрактур суглобів, раптовим погіршенням сколіозу або надмірним збільшенням маси тіла [36]. В інших публікаціях повідомлялося про користь застосування корсетів, ортезів і фізичних вправ [38–45] (Додаткова таблиця S3).

2.4.1. Несидячі пацієнти

До основних завдань реабілітації несидячих пацієнтів належать: оптимізація функціональних можливостей, мінімізація порушень та оптимізація толерантності до різних положень (таблиця 1).

Таблиця 1

Реабілітація: обстеження й терапевтичне втручання

	Обстеження	Терапевтичне втручання	Аспекти догляду
Несидячі пацієнти	Постуральний контроль Сколіоз Вивих стегна Здатність перебувати в положенні сидючи Деформація грудної клітки	<i>Позиціонування і ортезування</i> Щоденне використання систем для сидіння, засобів підтримки постави та позиціонування, торакальних і шийних ортезів для підтримки голови. Статичні торакальні ортези мають бути обладнані вбудованими пристосуваннями для респіраторної підтримки, в тому числі вирізами для живота.	Для досягнення ефективності ортези слід використовувати протягом періоду від 60 хвилин до цілої ночі. Тривалість сесії для забезпечення ефективного розтягування та діапазону рухів залежить від потреб окремого пацієнта, стану суглобів та завдань реабілітації.
	Контрактури (обсяг рухів, гоніометрія)	<i>Розтягування</i> Щоденне використання ортезів для верхніх і нижніх кінцівок, ортезів для розтягування та підтримки функціональної активності та збільшення амплітуди рухів. Статичні ортези: для позиціонування і розтягування рекомендується використовувати	Мінімальна частота сесій із розтягування та розширення діапазону рухів становить 3–5 разів на тиждень Для досягнення ефективності мінімальна частота ортезування становить 5 разів на тиждень

		імобілізатори коліна і шини для рук. Для розтягування і позиціонування можуть використовуватися ортези гомілковостопного суглоба (AFO) і коліно-гомілковостопні ортези (KAFO). Для позиціонування використовуються торакально-люмбо-сакральні ортези (TLSO) Стояння з підтримкою	
	Слабкість м'язів (антигравітаційні рухи) Шкали функціональної оцінки (CHOP INTEND) Розвиток моторики (HINE)	<i>Підтримка функціональної активності і мобільності</i> Використання систем для сидіння і мобільності Мобільні опори для рук для сприяння функціональній активності верхньої кінцівки.	Рекомендуються іграшки з вимикачами, легкі брязкальця, обладнання для ванн, адаптовані ліжка, допоміжні засоби для верхньої кінцівки, а також підйомники. Засоби контролю навколишнього середовища, пристрої стеження за рухами очей, необхідні для використання комп'ютерів і забезпечення комунікації. Дитячі візки з відкидною спинкою та можливістю встановлення в горизонтальне положення; електричні візки мають бути обладнані функцією відкидання/нахилу спинки, адаптовані системи для сидіння
Сидячі пацієнти	Постуральний контроль Деформації стопи і грудної клітки Сколіоз і косий таз Вивих стегна	<i>Позиціонування і ортезування</i> Для підтримки постави і функціональної активності рекомендується використовувати торакальні ортези. З міркувань безпеки і при транспортуванні для підтримки голови часто використовуються шийні ортези.	Ортези слід носити впродовж періоду від 60 хвилин до цілої ночі. Мінімальна частота ортезування: 5 разів на тиждень.
	Контрактури (обсяг рухів, гоніометрія)	<i>Розтягування</i> Для підтримки функціональної активності та обсягу рухів використовуються ортези верхніх і нижніх кінцівок. Регулярне розтягування ділянок з підтвердженим ризиком розвитку контрактур: кульшовий суглоб, коліно і гомілковостопний суглоб, зап'ястки і кисті. Для позиціонування і підтримки положення стоячи рекомендується використовувати імобілізатори коліна, ортези гомілковостопного суглоба і коліно-гомілковостопні	Мінімальна частота розтягування і розширення діапазону рухів: 5-7 разів на тиждень. Під час розтягування або імобілізації суглобів слід забезпечити вирівнювання сегментів суглобів впродовж всієї терапії. Стояння з підтримкою має тривати до 60 хвилин з мінімальною частотою 3–5 разів на тиждень; оптимальна частота

		ортези. Для пересування з підтримкою можна використовувати ортези для зворотно-поступальних рухів при ходінні і коліно-гомільковостопні ортези. Для позиціонування використовуються торакально-люмбо-сакральні ортези і шини для рук.	становить 5–7 разів на тиждень.
	Шкали функціональної оцінки (HFMSE, RULM, MFM) Слабкість м'язів (силові тести)	<i>Підтримка функціональної активності і мобільність</i> Використання систем для сидіння і мобільності. Використання пристроїв для навчання ходіння та засобів для пересування з підтримкою. Мобільні опори для рук для сприяння функціональній активності верхньої кінцівки.	Фізичні вправи можуть вплинути на функціональну активність, силу, діапазон рухів, витривалість, повсякденну діяльність, активну залученість і відчуття рівноваги. Рекомендується плавання, іпотерапія і види спорту для осіб на інвалідних візках. У всіх сидячих пацієнтів мають бути електричні візки з індивідуалізованою підтримкою постави та системами для сидіння. Іноді для слабших пацієнтів візки мають бути обладнані функцією відкидання/нахилу спинки і підйомником сидіння. Ідеальними для підтримки можливості самостійного приведення в рух візків сильнішими пацієнтами є легкі інвалідні візки з ручним приводом або підсилювачем коліс.
Ходячі пацієнти	Мобільність Тести на швидкість Оцінка витривалості (6MWT) Падіння Шкали функціональної оцінки (HFMSE, RULM) Слабкість м'язів (силові тести) Контрактури (обсяг рухів, гоніометрія) Постуральний контроль Сколіоз Вивих стегна	<i>Підтримка функціональної активності і мобільність</i> <i>Розтягування</i> <i>Позиціонування і ортезування</i>	Для ходячих пацієнтів зі СМА рекомендуються аеробні фізичні вправи та загальнозміцнювальні вправи. Приклади: Плавання, ходіння, їзда на велосипеді, йога, іпотерапія, веслування, еліптичні тренажери/орбітреки. Програму тренувань має розробляти та контролювати фахівець із фізичної реабілітації або ерготерапевт, обізнаний щодо СМА. Оптимальна тривалість аеробних вправ: щонайменше 30 хвилин. Мінімальна частота: 2–3 рази на тиждень,

			оптимальна: 3–5 разів. Слід підтримувати гнучкість шляхом активного розтягування з підтримкою та використовувати ортези відповідно до конкретних потреб. Рекомендується застосовувати певну форму вправ на відчуття рівноваги. Ортези нижньої кінцівки використовуються для підтримки постави і функціональної активності в ділянці гомілковостопного суглоба і коліна. Торакальні ортези можуть використовувати для підтримки постави в положенні сидячи
--	--	--	---

CHOP INTEND — тест оцінки нейром'язових порушень у немовлят, розроблений у дитячій лікарні штату Філадельфія (Children Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); HINE — неврологічне обстеження немовлят за Гаммерсмітом (Hammersmith Infant Neurological Examination); AFO — ортез гомілковостопного суглоба (ankle foot orthosis); KAFO — коліно-гомілковостопний ортез (knee ankle foot orthosis); TLSO — торакально-люмбо-сакральний ортез (thoraco lumbo sacral orthosis); HFMSE — Розширена шкала функціональної моторики за Гаммерсмітом (Hammersmith Function Motor Scale Expanded); RULM — Переглянутий модуль для оцінки рухів верхніх кінцівок (Revised Upper Limb Module); MFM — Оцінка моторної функції (Motor Function measure); 6MWT — Тест на ходіння протягом 6 хвилин (6 minute walk test); СМА — спінальна м'язова атрофія.

2.4.1.1. Розтягування. Включає використання ортезів і шин, активно-допоміжних і пасивних методик, фіксованих рам для підтримки положення лежачи/стоячи/стоячи, а також етапного гіпсування. Для стабілізації постави та підтримки функціональної активності рекомендується використовувати торакальні ортези. Щоб мінімізувати ризик асфіксії у положенні стоячи часто використовуються шийні ортези, зокрема, для підтримки голови, оскільки контроль голови нерідко відсутній або не цілком розвинутий.

Ортези верхніх і нижніх кінцівок використовуються для підтримки функціональної активності та амплітуди рухів.

2.4.1.2. Позиціонування. До систем для сидіння та засобів підтримки постави слід включити засоби підтримки хребта за допомогою валиків, крісел-мішків з наповнювачем, попередньо сформованих подушок або клиноподібних опор.

Також рекомендується застосування індивідуалізованих та попередньо сформованих систем для сидіння в інвалідних візках та індивідуалізованих систем для сну. Для підтримки мобільності та можливості переміщення рекомендується використовувати візки та електричні інвалідні візки з функцією переведення спинки в похиле положення та адаптивними системами для сидіння.

2.4.1.3. Мобільність і фізичні вправи. Для підтримки функціональної активності рекомендується використовувати технічні засоби реабілітації та

адаптивне обладнання. З метою покращення комунікації також рекомендується використовувати пристрої із системою відстеження рухів очей. Деяким несидячим пацієнтам безпечно виконувати водні процедури із належною підтримкою голови і шиї та постійним наглядом.

2.4.1.4. Фізіотерапія грудної клітки. Фізіотерапія грудної клітки є важливою складовою оцінки та контролю перебігу захворювання. Вона набуває особливої ваги протягом розвитку захворювання або під час періопераційних періодів, а також як профілактичне пульмонологічне лікування з метою сприяння очищення дихальних шляхів та покращення вентиляції. До мануальних методів належать перкусія, вібрація та позиціонування для підтримки постурального дренажу.

Коментар робочої групи: Фізична терапія грудної клітки включає у тому числі амбутерапію.

Амбутерапія заснована на вдуванні повітря в легені дитини шляхом стискання мішка Амбу з певною силою і частотою. Мішок Амбу є ручним апаратом для штучної вентиляції легень. Мішок Амбу буває трьох розмірів: дорослий, дитячий і неонатальний. Неонатальний розрахований на дитину вагою до 8 кг (обсяг мішка 280 мл); дитячий - для пацієнта від 8 до 30 кг (обсяг мішка 550 мл); дорослий - від 30 кг (обсяг мішка 1500 мл). Важливо правильно підібрати розмір! Методика використання: частота натискання повинна в кілька разів перевищувати частоту природного дихання; тривалість сеансу: від 2 до 5 хвилин. Кількість процедур необмежена: планово мінімум 5-6 разів на день, можна кожні 1-2 години. Амбутерапія допомагає вивільнити легені від мокроти, підвищує рівень кисню в крові (сатурацію O_2) і знижує рівень вуглекислого газу CO_2 , збільшує об'єм розподілу повітря в легенях, зменшує задишку.

(Джерела: *Air stacking: effects on pulmonary function in patients with spinal muscular atrophy and in patients with congenital muscular dystrophy**,** Marques et al. *J Bras Pneumol.* 2014;40(5):528-534, Pellegrino GM, et al. *Effects of Air Stacking on Dyspnea and Lung Function in Neuromuscular Diseases.* *Arch Phys Med Rehabil.* 2021 Aug;102(8):1562-1567. doi: 10.1016/j.apmr.2021.01.092. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33711277).

Окрім мануальних методів застосовується з метою сприяння очищення дихальних шляхів та покращення вентиляції механічні засоби – апарати неінвазивної вентиляції легень (НІВЛ) та системи механічного кашлю (COUGH ASSIST) Інші терміни: інсуфлятор-ексуфлятор, інсуфлятор-аспіратор, відкашлювач-перкуссор, відкашлювач (найбільш вживане).

(Джерела: Інформаційно-методичний матеріал (призначається для курсів підвищення кваліфікації лікарів всіх рівнів, медичних працівників, пацієнтів (підлужальників) самоосвіти) СИСТЕМА МЕХАНІЧНОГО КАШЛЮ (COUGH ASSIST), 2021 https://csma.org.ua/wp-content/uploads/2021/09/info-ПАСК_відкашлювач.pdf).

2.4.2. Сидячі пацієнти

Основні завдання реабілітації сидячих пацієнтів — запобігти контрактурам і сколіозу, а також зберігати, відновлювати та підтримувати функціональну активність і мобільність.

2.4.2.1. Розтягування. До прийомів розтягування належать методи, які можна здійснювати мануально, а також з використанням ортезів, шин, активного розтягування з підтримкою, стояння з підтримкою/фіксованих рам для підтримки положення стоячи і методик позиціонування, таких як етапне гіпсування. Прийоми розтягування мають виконуватися та (або) контролюватися фахівцями з фізичної терапії або ерготерапевтами. Батьки і піклувальники також мають пройти інструктаж щодо виконання щоденних заходів із розтягування.

Тривалість сесії для забезпечення ефективного розтягування залежить від потреб окремого пацієнта, стану суглобів та завдань реабілітації.

2.4.2.2. Позиціонування. Для підтримки постави і функціональної активності рекомендується використовувати торакально-люмбо-сакральні ортези. З міркувань безпеки і при транспортуванні часто використовуються шийні ортези. Для позиціонування і стояння, а також, за можливості, пересування з підтримкою використовуються статичні, динамічні і функціональні ортези.

Стояння з підтримкою є важливим для підтримки розтягування нижньої кінцівки, а також для підтримки функцій організму і здорового стану кісток, що сприяє активній залученості у підтримку вертикального положення, і підтримки постави хребта і тулуба.

2.4.2.3. Мобільність і фізичні вправи. У всіх сидячих пацієнтів мають бути електричні візки з індивідуалізованою підтримкою постави та системами для сидіння. Оцінки щодо можливості використання електричних візків можуть починатися до досягнення 2-річного віку [46]. Ідеальними для підтримки можливості самостійного приведення в рух візків сильнішими пацієнтами є легкі інвалідні візки з ручним приводом або підсилювачем коліс. Слід заохочувати програми тренувань і заходів, що сприяють активації м'язів, оскільки це може вплинути на збереження та покращення функціональної активності, сили, діапазону рухів, витривалості, відчуття рівноваги, повсякденної діяльності, а також залученості в навчальному закладі, суспільних заходах і професійній активності. До рекомендованих вправ для сидячих пацієнтів належать водна терапія, концентричні та ексцентричні вправи, а також аеробні фізичні вправи та загальнозміцнювальні вправи зі спротивом і без.

2.4.2.4. Фізіотерапія грудної клітки. Так само як і для несидячих пацієнтів, фізіотерапія грудної клітки є важливою складовою оцінки та контролю перебігу захворювання, особливо для слабких пацієнтів із захворюванням типу 2, як для профілактики, так і протягом розвитку захворювання або під час періопераційних періодів. Мануальні методи схожі з тими, що розглядалися для несидячих пацієнтів.

Коментар робочої групи: Фізична терапія грудної клітки включає у тому числі амбутерапію, методика наведена у попередньому коментарі робочої групи.

2.4.3. Ходячі пацієнти

Основні завдання реабілітації ходячих пацієнтів — зберігати, відновлювати або підтримувати функціональну активність, мобільність та діапазон рухів суглобів, а також покращувати відчуття рівноваги і витривалість.

2.4.3.1. Програми тренувань/видів активності. Програма тренувань включає багато рекомендацій, що використовуються для сидячих пацієнтів. Крім того, в програму тренувань також слід включити певний різновид вправ на відчуття рівноваги, як в статичній, так і в динамічній формі.

2.4.3.2. Розтягування і поширення діапазону рухів. До прийомів розтягування і поширення діапазону рухів належать пасивне розтягування та активне розтягування з підтримкою. Ортези нижньої кінцівки переважно використовуються для збереження мобільності, постави та функціональної активності гомілковостопного суглоба і коліна. Як правило, під час ходіння торакальний ортез не застосовується, оскільки він може мати негативний вплив на здатність до пересування та обмежити ефективні компенсаторні стратегії. Проте за потреби його можна використовувати для підтримки постави під час сидіння.

2.4.3.3. Мобільність. Для забезпечення функціональної самостійності рекомендується використовувати легкі інвалідні візки з ручним приводом або підсилювачем коліс, якщо витривалість є обмеженою. Схожим чином, також можна розглянути можливість використання електричних візків або електричних скутерів для забезпечення незалежної мобільності на довші відстані.

Коментар робочої групи: Для оцінки моторних функцій використовують шкали функціональної оцінки, а саме:

Шкала CHOP-INTEND використовується для оцінювання рухових навичок ослаблених дітей першого-другого року життя зі СМА 1 типу.

Шкала HINE-2 оцінює розвиток рухових навичок дитини та їх відповідність віку дитини. Використовується у дітей зі СМА 1 типу віком від 2 до 24 місяців.

Шкала Bayley (Bayley Developmental Infant Scale) модифікована для дітей зі СМА 1 типу оцінює велику моторику у дітей у віці до 42 місяців. Не може бути використана для оцінки дітей, що не здатні сидіти з підтримкою або самостійно мінімум 5 секунд.

Шкала MFM (Motor Function Measure) оцінює фізичну активність у пацієнтів зі СМА 2 та 3 типу. MFM-20 містить 20 пунктів; використовується для дітей віком від 2 до 7 років.

MFM-32 має 32 пункти; використовується у дітей з 6 років (або раніше за умови розуміння і виконання дитиною інструкцій).

Під час тестування за шкалою MFM можливе розкриття функціональних можливостей або рухів, про які пацієнти/опікуни не знають. Це суттєво розширює можливості фізіотерапії та реабілітації.

Модифікована шкала Hammersmith (HFMSE) використовується для оцінки ступеня обмеження активності у пацієнтів зі СМА 2 та 3 типу старших 5 років (за умови розуміння і виконання дитиною інструкцій). Але для дуже слабких пацієнтів зі СМА ця шкала не адаптована – вони отримують 0 або 1 бал.

Шкала RULM використовується для оцінювання моторної функції верхніх кінцівок у дітей та дорослих зі СМА 2 та 3 типу, в тому числі при переході з ходячого стану в неходячий. Оцінюються рухи в плечових та ліктьових суглобах, зап'ястку та кисті.

Тест 6-ти хвилинної ходьби (6-Minute Walk Test) оцінює фізичну витривалість на основі пройденої дистанції за 6 хвилин у пацієнтів зі СМА 3-4 типу.

2.5. Ортопедична терапія

2.5.1. Ведення деформацій хребта

2.5.1.1. Несидячі пацієнти. Дотепер лікування хребта як можливого варіанту ведення несидячих пацієнтів обговорювалося рідко з огляду на їхню обмежену виживаність, за винятком пацієнтів зі стабільною функцією дихання і харчування [3,47]. Можна використовувати спеціальні жорсткі ортези, що забезпечують перебування в положенні сидючи, якщо вони не загрожують легеневій функції (Мал. 3). Для подальшого спостереження за такими пацієнтами можна застосовувати кут Кобба в положенні лежачи або в положенні сидючи за допомогою ортеза тулуба [47]. Поява нових видів терапії, що підвищують рівень виживаності та покращують загальне функціонування [7,8], швидко змінюють сценарії лікування хребта для таких пацієнтів.



Мал. 3 Ведення деформацій хребта (VEPTR: Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib, вертикальне розширювальне ортопедичне титанове ребро).

2.5.1.2. Сидячі пацієнти

2.5.1.2.1. Обстеження. Сколіоз надалі є надзвичайно поширеним у дітей з СМА типу 1 і 2. Захворюваність становить 60–90% з початковими проявами в ранньому дитинстві [1,48]. Протягом дитинства постійно прогресують гіпотонічні вигини хребта. У більшості пацієнтів також розвивається торакальний кіфоз різного ступеня.

В рамках стандартних клінічних обстежень слід виконувати огляд хребта. Якщо при виконанні тесту на нахил вперед в положенні сидючи або стоячи виникає підозра на кіфосколіоз, слід виконати рентгенограми хребта в передньо-задній і бічній проекції у найбільш прямому положенні, якого може досягти окремий пацієнт (тобто в положенні сидючи для дітей, які можуть сидіти самотійно, в положенні стоячи для пацієнтів зі СМА типу 3) з метою визначити і представити в кількісній формі ступінь деформації хребта в коронарній і сагітальній площині. У пацієнтів зі СМА типу 1 і 2 моніторинг сколіозу $>20^\circ$ слід здійснювати кожні 6 місяців до досягнення скелетної зрілості і щороку після досягнення скелетної зрілості. Часто рекомендується застосування ортезів спини для підтримки гіпотонічного тулуба і лікування сколіозу $>20^\circ$, особливо у дітей зі значним запасом росту [42,49]. Консенсусу щодо типу ортеза не досягнуто, оскільки рекомендувалися як жорсткі, так і м'які торакально-люмбальні ортези спини.

2.5.1.2.2. Хірургічне втручання. Ортезування є паліативним втручанням, яке не здатне затримати прогресування деформації хребта [49,50]. З огляду на це нерідко є показаним застосування хребтового інструментарію з метою збереження рівноваги тулуба, вирівнювання викривленої грудної клітки для підтримки дихальної функції та покращення загальної якості життя [50–55]. Рішення про застосування хірургічного інструментарію на хребті затверджується переважно з урахуванням ступеня вигину (а саме великий кут Кобба $\geq 50^\circ$) та швидкості прогресування ($\geq 10^\circ$ на рік). Слід також враховувати інші чинники, такі як погіршення дихальної функції, парасолеподібна деформація ребер, гіперкіфоз, а також небажаний вплив на функціональну мобільність, косий таз і порушення рівноваги тулуба. Для оцінки хірургічного ризику і визначення післяопераційної респіраторної терапії слід розглянути можливість виконати дослідження функції зовнішнього дихання як частину передопераційного обстеження.

Було досягнуто консенсусу, що хірургічне лікування деформації хребта слід відкласти до досягнення 4-річного віку (**Додаткова таблиця S4**).

У пацієнтів молодше 8-10 років, які не досягли скелетної зрілості, слід розглянути можливість застосування «адаптованого до росту» інструментарію, який стабілізує та покращує стан деформації хребта, водночас не перешкоджаючи росту хребта [3,50,52,56–60]. Для зменшення потреби повторних хірургічних втручань останнім часом підтримується застосування магнітно-контрольованих зростаючих стержнів [61] як альтернативи традиційним зростаючим стержням, що вимагають виконання послідовних хірургічних процедур із подовження [62–65]. Члени експертної групи володіють відмінним практичним досвідом щодо лікування дітей віком 8-12 років;

хірургічний підхід залежить від клінічних змінних, особливо скелетної зрілості та запасу росту хребта. У пацієнтів віком 12 років або старше, які майже досягли скелетної зрілості, слід виконувати постійний задній спондилодез з використанням подвійного стержня, багатосегментних конструкцій із поширенням на таз або без нього, залежно від того, чи належить таз до сколіозного вигину [66]. Незважаючи на відсутність опублікованих досліджень щодо здійснення інтратекального доступу у пацієнтів, яким встановлюється хребтовий інструментарій, було досягнуто консенсусу, що для здійснення інтратекального доступу, необхідного для введення нещодавно затверджених лікарських засобів, таких як нусінерсен, а також антисмислового олігонуклеотиду, який не проходить гематоенцефалічний бар'єр, на серединній лінії слід залишити неприкритими один або два середньо-люмбальні рівні. Рішення про перехід від адаптованого до росту інструментарію до постійного заднього спондилодезу слід приймати на індивідуальній основі.

2.5.1.2.3. Деформація грудної клітки, торакальна недостатність і стан легень. Внаслідок слабкої м'язової підтримки тулуба і торакальної ділянки у дітей з СМА спостерігається підвищена захворюваність на торакальну недостатність, як результат сколіозу і деформації реберного каркасу грудної клітки [50,67]. Колапс ребер (за механізмом схожий на складання парасолі) викликає «парасолеподібну» деформацію ребер [53,54,67–69]. Результати ретроспективного дослідження дітей з гіпотонічним сколіозом, які отримували лікування за допомогою реберних або хребтових адаптованих до росту інструментальних систем, свідчать про їхню слабку ефективність щодо покращення парасолеподібної деформації ребер або збільшення ємності грудної клітки, тому застосування таких систем не рекомендується [67].

2.5.1.2.4. Нестабільність кульшового суглоба. Нестабільність кульшового суглоба є поширеною проблемою у пацієнтів зі СМА [3,50,55,70]. У декількох попередніх дослідженнях рекомендується не виконувати хірургічну реконструкцію; в цих дослідженнях відмічається, що кульшові суглоби, на яких було виконано хірургічне втручання, демонстрували тенденцію до повторного зміщення або вивиху, а патологія кульшового суглоба рідко викликала біль [3,50,55,70]. Проте ці дослідження не враховували сучасних хірургічних методів, а також не оцінювали молодих пацієнтів і пацієнтів середнього віку. Хірургічне лікування односторонньої або двосторонньої нестабільності кульшового суглоба слід виконувати тільки у пацієнтів, які відчувають значний біль.

2.5.1.2.5. Контрактури. Контрактури є поширеними серед пацієнтів зі СМА внаслідок зменшеного діапазону рухів, тривалого перебування в одному положенні та агоністично-антагоністичного м'язового дисбалансу [50,71,72]. З функціонального і симптоматичного погляду контрактури можуть викликати біль та пригнічувати функціональну активність у пацієнтів з СМА [24,42–46,71–75]. Консервативне лікування контрактур суглобів розглянуто в розділі, присвяченому реабілітації [24,42–46]. Хірургічне лікування контрактур верхніх або нижніх кінцівок слід розглядати, коли вони викликають біль або порушують функціональну активність.

2.5.1.2.6. Лікування переломів. У дітей з СМА типу 1 і 2 поширеними є патологічні переломи, викликані бездіяльністю, остеопорозом і низьким рівнем вітаміну D. Для неходячих пацієнтів загалом рекомендуються закриті методи зі знерухомленням за допомогою гіпсової пов'язки, проте слід уникати тривалого знерухомлення (>4 тижнів), що погіршує м'язову атрофію та остеопороз внаслідок бездіяльності. Ходячі пацієнти з переломами довгих кісток нижніх кінцівок і неходячі пацієнти з переломами кульшового суглоба загалом отримують користь від хірургічної стабілізації з використанням інтрамедулярних стержнів або мостоподібних пластин для негайного відновлення стабільності кісток, щоб отримати можливість збільшення діапазону рухів кінцівки на ранньому етапі заживання та забезпечення прискореного зрощення перелому.

2.6. Лікувальне харчування, дисфункція ковтання та дисфункція шлунково-кишкового тракту

До основних тем належать дисфункція ковтання і дисфагія, контроль маси тіла і дисфункція шлунково-кишкового тракту (таблиця 2).

Таблиця 2

Харчування: обстеження й терапевтичне втручання

	Обстеження	Терапевтичне втручання	Аспекти догляду
Несидячі пацієнти	Відеорентгенографічне дослідження функції ковтання недовзі після діагностування або за наявності клінічних ознак, що вказують на дисфагію (слабке смоктання, втомлюваність, голосові характеристики, що вказують на наявність надмірного зволоження голосового апарату, т.зв. «вологий голос [humid voice]», пневмонії) Труднощі з годуванням (тримання їжі в роті тривалий час замість проковтування, контрактури щелеп, збільшення кількості прийомів їжі). Аналіз харчової цінності їжі на основі записів про прийоми їжі/режиму харчування. Довготривалий контроль антропометричних характеристик. Моніторинг в умовах інтенсивної терапії.	Якщо результати дослідження функції ковтання є позитивними, слід розглянути можливість направлення до спеціаліста з метою введення лікувального харчування/модифікації харчування. Якщо результати дослідження функції ковтання є негативними, або у разі відсутності росту, з метою превентивного догляду слід встановити назоєюнальний зонд до моменту, коли можна буде встановити шлунковий зонд з фундоплікацією за Ніссенном. Лікар-дієтолог повинен відрегулювати споживання калорій, рідини, макроелементів і мікроелементів, а також час прийому їжі. Можуть бути показані лабораторні аналізи харчової цінності їжі. Тривалість перебування без годування під час інтенсивної терапії слід скоротити до менш ніж 6 годин У разі хвороби забезпечуйте достатнє	Визначте потреби в калорійності на основі темпів росту. Стандартизовані карти фізичного розвитку є належним інструментом для відстеження тенденцій росту, проте оптимально використовувати їх з іншими засобами визначення композиційного складу тіла для оцінки належного росту. Для забезпечення оптимального медичного догляду рекомендується проводити обстеження лікарем-дієтологом кожні 3–6 місяців для дітей молодшого віку та щороку для дітей

	Обстеження	Терапевтичне втручання	Аспекти догляду
	Лабораторні аналізи на вміст 25-гідроксивітаміну D, аналіз композиційного складу тіла та аналіз щільності кісткової тканини. Запор	споживання рідини. Слідкуйте за рівнем електролітів і за потреби виконуйте коригування. Слідкуйте за рівнем глюкози для коригування гіпо-/гіперглікемії. Для підтримки здорового стану кісткової тканини забезпечуйте достатнє споживання кальцію і вітаміну D. Достатнє споживання рідини. Застосування лікарських засобів для регуляції випорожнень.	старшого віку/дорослих. Проведення обстежень є особливо важливим для пацієнтів на спеціальних дієтах.
Сидячі пацієнти	Оцінка симптомів дисфагії/аспірації/труднощі з годуванням. Відеорентгенографічне дослідження функції ковтання, якщо наявні клінічні ознаки, що вказують на дисфагію. Аналіз харчової цінності їжі на основі записів про прийоми їжі/режиму харчування. Довготривалий контроль антропометричних характеристик (зріст, маса тіла, лобно-потиличний розмір) Можуть бути показані лабораторні аналізи харчової цінності їжі Моніторинг в умовах інтенсивної терапії Лабораторні аналізи на метаболізм глюкози Лабораторні аналізи на вміст 25-гідроксивітаміну D, аналіз композиційного складу тіла та аналіз щільності кісткової тканини (двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія) Запор	Якщо ковтання є безпечним, скеруйте до спеціаліста з метою введення лікувального харчування/модифікації харчування. Якщо ковтання неможливе або втручання виявилися недостатніми, встановіть назальний зонд для харчування згідно з показаннями, перш ніж встановлювати довгостроковий шлунковий зонд для харчування. У разі відсутності росту забезпечуйте додаткове введення поживних речовин. Направлення до лікаря-дієтолога для збільшення калорійності за допомогою продуктів харчування з високою щільністю поживних речовин. Відрегулюйте споживання калорій, рідини, макроелементів і мікроелементів залежно від росту та обсягу споживання їжі. У пацієнтів із надмірною масою тіла слід зменшити калорійність та максимально підвищити споживання поживних речовин. Слід скоротити тривалість перебування без годування під час інтенсивної терапії. Належна тривалість перебування без годування залежить від попереднього статусу щодо харчування та характеру гострого явища. У разі хвороби забезпечуйте достатнє споживання рідини. Слідкуйте за	Щонайменше рекомендуйте виконати обстеження у лікаря-дієтолога невдовзі після постановки діагнозу, а також у разі виникнення занепокоєнь щодо переїдання/недостатнього харчування. Для забезпечення оптимального медичного догляду рекомендується проводити обстеження лікарем-дієтологом кожні 3–6 місяців для дітей молодшого віку та щороку для дітей старшого віку/дорослих. Проведення обстежень є особливо важливим для пацієнтів на спеціальних дієтах.

	Обстеження	Терапевтичне втручання	Аспекти догляду
		рівнем електролітів і за потреби виконуйте коригування. Слідкуйте за рівнем глюкози для коригування гіпо-/гіперглікемії Показано для пацієнтів з підвищеним вмістом жирів в організмі або з іншими переддіабетичними симптомами. Достатнє споживання кальцію і вітаміну D. Для сприяння перистальтиці шлунка і зменшення запорів рекомендуються дієти з високим вмістом клітковини. При збільшеному споживанні клітковини необхідне достатнє споживання рідини. Може бути показане застосування лікарських засобів для регуляції випорожнень.	
Ходячі пацієнти	Рекомендується консультація з дієтологом у разі занепокоєнь щодо переїдання/недостатнього харчування. Аналіз харчової цінності їжі /моніторинг у разі недостатньої або надмірної маси тіла. Довготривалий контроль антропометричних характеристик (зріст, маса тіла, лобно-потиличний розмір) Лабораторні аналізи на метаболізм глюкози Лабораторні аналізи на вміст 25-гідроксивітаміну D	Забезпечуйте споживання макро- і мікроелементів на основі рекомендацій для здорових осіб, які ведуть сидячий спосіб життя. Обмежуйте калорійність згідно з показаннями, щоб запобігти ожирінню. Слід скоротити тривалість перебування без годування під час інтенсивної терапії. Показано для пацієнтів з підвищеним вмістом жирів в організмі або з іншими переддіабетичними симптомами. Для підтримки здорового стану кісткової тканини забезпечуйте, за потреби, достатнє споживання кальцію і вітаміну D	

Регулярна оцінка росту є важливою для пацієнтів з усіма типами СМА; також слід залучати кваліфікованого дієтолога для забезпечення належної дієти і моніторингу не тільки маси тіла, але й споживання рідини, макроелементів і мікроелементів, особливо кальцію і вітаміну D для підтримки здорового стану кісток [76–78]. Карти фізичного розвитку з урахуванням СМА ще не розроблені. З огляду на зміни композиційного складу тіла при СМА [79–81] думка експертів щодо використання тільки стандартизованих карт фізичного розвитку для моніторингу належного росту не є одноставною, проте ці карти можуть бути корисними для відстеження тенденцій. При всіх типах СМА важливо розпитувати і документувати детальну інформацію про симптоми, пов'язані зі

шлунково-кишковим трактом, такі як гастроєзофагеальний рефлюкс, запор, застосування лікарських засобів для регуляції випорожнень, затримка спорожнення шлунка і блювання.

Протягом останніх декількох років надходить дедалі більше свідчень про можливі метаболічні розлади, такі як метаболічний ацидоз, порушення метаболізму жирних кислот, гіперліпідемія, гіперглікемія, гіпоглікемія і розлади м'язових мітохондрій [82–84]. У мишей зі СМА повідомлялося про порушення метаболізму глюкози і розвитку підшлункової залози [85–89]. Розлади метаболізму глюкози пізніше були підтверджені у деяких пацієнтів зі СМА із надмірною масою тіла [90,91], а відмінності у розвитку підшлункової залози були підтверджені у померлих пацієнтів з СМА [85].

Коментар робочої групи:

Оцінка росту дітей зі СМА проводиться згідно з рекомендаціями ВООЗ (World Health Organization, ed. WHO Child Growth Standards: Length/Height-for-Age, Weight-for-Age, Weight-for-Length, Weight-for-Height and Body Mass Index-for-Age: Methods and Development.; 2006).

Стандарти розвитку дитини ВООЗ включають такі виміри:

- 1. Довжина / зріст за віком*
- 2. Вага за віком*
- 3. Вага за довжиною*
- 4. Вага за зростом*
- 5. Індекс маси тіла (ІМТ) - для віку*

Медичні працівники можуть наносити показники розвитку і росту пацієнта на графіки під час кожного візиту, щоб відстежувати прогрес пацієнта та зміни у рості з плином часу (Стандартизовані карти фізичного розвитку ВООЗ (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards>). ІМТ та перцентилі з урахуванням віку також обчислюються з використанням референтних показників ВООЗ.

Кожні 3-6 місяців рекомендується вести щоденник зважувань зі щоденними записами про вживання їжі. Дієтологи повинні навчити батьків або опікунів процедурам запису їжі та вибрати тиждень, який точно відображає звичні дієтичні звички пацієнта. У щоденнику зважувань для подальшого дослідження також потрібно реєструвати функції шлунково-кишкового тракту, проблеми з ковтанням, закрепи, тип та час годування та вживання добавок. Споживання енергії, білків, ліпідів, вуглеводів, мінералів та вітамінів потрібно порівнювати зі специфічними для населення потребами, а індекс адекватності розраховувати, щоб краще зрозуміти наявність можливих дієтичних дефіцитів.

Кожні 6 місяців необхідно вести харчовий щоденник зі зважуванням порцій їжі та записом раціону впродовж 7 днів. Дієтологи мають навчити батьків або опікунів пацієнта методиці контрольного запису харчування. Раціон має відображати харчові звички пацієнта.

У харчовому щоденнику необхідно також реєструвати функції шлунково-кишкового тракту, проблеми з ковтанням, наявність закрепу, тип та час годування та вживання харчових нутрієнтів.

Споживання енергії, білків, жирів, вуглеводів, мінералів та вітамінів потрібно порівнювати зі звичайного для популяції. Оцінку енергетичних потреб рекомендовано проводити методом непрямой калориметрії.

Необхідно розраховувати індекс адекватності харчування для оцінки наявності можливих харчових дефіцитів.

Робоча група вважає доцільним навести інформацію щодо оцінки та лікування шлунково-кишкових та харчових ускладнень у дітей з неврологічними порушеннями з наступного джерела: Romano C, Van Wynckel M, Hulst J, et al. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):242-264. doi:10.1097/MPG.0000000000001646.

Обмін речовин і склад тіла

Слід здійснювати оцінку метаболічного стану пацієнтів із СМА за наступними показниками:

- Склад тіла (виміри окружності, шкірних складок, що проводяться спеціалістом-дієтологом кожні 3 місяці та / або рентгенівська абсорбціометрія [DEXA] щорічно, коли це можливо)

- Рідини

- Макроелементи / мікроелементи

- Кальцій та вітамін D

- Метаболізм глюкози

- Шлунково-кишкові симптоми (ГЕРХ, запор, використання засобів, що регулюють роботу кишечника, затримка спорожнення шлунка та блювота).

У пацієнтів, які харчуються виключно через зонд, часто спостерігається дефіцит поживних мікроелементів (кальцію, заліза; цинку; вітамінів C, D і E; селену). Крім того, багато пацієнтів з неврологічними порушеннями схильні до ризику ожиріння і потребують менше енергії. Тому споживання мікроелементів може бути менше їх добової потреби. Дефіцит незамінних жирних кислот - ще один фактор, який може бути пов'язаний з неоптимальним споживанням енергії.

Оцінка харчування

Проблеми з харчуванням можуть виникати з різних причин і можуть вимагати різних втручань; таким чином, необхідний мультидисциплінарний підхід (МДП). Оцінка харчування та лікування повинна здійснюватися мультидисциплінарною командою (МДК), яка може складатися з лікаря-дієтолога, медсестри, логопеда, фізіотерапевта, психолога та реабілітолога.

Антропометрія

Антропометричні методи можуть бути використані для оцінки росту та статусу харчування пацієнтів зі СМА. Однак застосування антропометрії у

пацієнтів з неврологічними порушеннями є більш складним, ніж у пацієнтів, що типово розвиваються.

Доступне процедурне керівництво, спеціальне для СМА, для оцінки антропометричних вимірювань.

Окружність верхньої частини руки, стегна, литки та талії є показниками, що допомагають оцінити клінічно гостре недоїдання, а довжина тіла лежачи на спині, ліктьової кістки та гомілки вказують на клінічне хронічне недоїдання.

Оцінювання складу тіла

Вимірювання складу тіла може допомогти оцінити статус харчування пацієнтів зі СМА та допомогти забезпечити належний режим харчування.

Вимірюванням будови тіла служать біцепітальна, трицепітальна, підлопаткова, клубова, стегнова та литкова шкірні складки, які використовуються як показники розподілу підшкірного жиру. У поєднанні з окружністю кінцівок вони дозволяють медичним працівникам оцінювати жирові та м'язові ділянки кінцівок. Ці області є кращими індикаторами складу тіла і статусу харчування, ніж основні виміри, оскільки вони враховують зовнішні вимірювання руки, складові вимірювання кісток, жиру і м'язів.

Оцінка стану кісток

Оцінка стану кісткової тканини важлива для пацієнтів із СМА через погане здоров'я кісток та підвищений ризик переломів з причини крихкості кісток.

Лабораторні параметри

Пацієнтам зі СМА можуть знадобитися лабораторна оцінка і аналіз нутрієнтів, але не існує єдиного маркера, що відображає добрий чи поганий статус харчування.

Лабораторні параметри крові, включені в оцінку пацієнтів зі СМА:

- Сечовина і електроліти
- Креатинін
- Глюкоза
- Інсулін
- Повний аналіз крові
- Гемоглобін, середній корпускулярний об'єм еритроцитів, феритин, залізо
- Натрій, калій, кальцій, магній, фосфат
- Альбумін або загальний білок
- Ферменти печінки
- Вітаміни А, В₁₂, D, Е, фолієва кислота
- Паратиреоїдний гормон
- Цинк
- Аналіз вмісту ліпідів у крові (загальний холестерин, ліпопротеїни високої щільності, ліпопротеїни низької щільності, тригліцериди).

Порушення обміну речовин

Пацієнтів зі СМА слід спостерігати на предмет порушення метаболізму. Можуть знадобитися лабораторна оцінка і обстеження на предмет можливих метаболічних відхилень, таких як:

- *Метаболічний ацидоз*
- *Гіперліпідемія*
- *Гіперглікемія*
- *Гіпоглікемія*
- *Дефекти мітохондрій м'язів*
- *Порушення обміну глюкози*
- *Розвиток проблем з підшлунковою залозою*
- *Підвищений ризик розвитку дисліпідемії і стеатозу печінки.*

Загальні оцінки

Для моніторингу недоїдання рекомендується поєднувати графіки росту з оцінкою підшкірного жиру через DEXA для всього тіла щороку, коли це можливо. Більше того, антропометрія (окружності та жирові складки шкіри) також може бути корисним та неінвазивним методом, який слід повторювати кожні 3 місяці для оцінки змін у складі тіла. Ретельний розгляд кожного аспекту процесу збору антропометричних даних має привести практикуючого фахівця до того, щоб уникати загальних джерел помилок вимірювання. (Джерело: O'Connor H, Slater G. Use of anthropometric techniques in dietetic practice. Nutr Diet. 2010;67:62-64).

Моніторинг кісткового метаболізму

Рівні поживних речовин, вітаміну D та кістковий метаболізм впливають на здоров'я кісток у пацієнтів зі СМА. Переломи кісток з причини крихкості часто зустрічаються у пацієнтів із СМА через низький рівень вітаміну D, змінений кістковий метаболізм, відсутність та відмову від фізичних вправ, м'язову слабкість та крихкість. Додатки кальцію та вітаміну D слід призначати, якщо рівень цих вітамінів недостатній або за наявності остеопенії:

Визначають:

- Кальцій, фосфор, лужна фосфатаза (загальна), лужна фосфатаза (кісткова)
- 25ОН-вітамін Д₃

Пацієнтам зі СМА може знадобитися доповнення мікроелементами, якщо це показано після оцінки харчування та дієти.

За потреби, рівень електролітів слід контролювати та регулювати, особливо під час хвороби.

Амінокислотна дієта

Амінокислотна дієта (АА) - це спеціалізована дієта для пацієнтів зі СМА, які здатні сидіти. Ключовими параметрами дієти АА є високий вміст вуглеводів, низький вміст жирів та додавання амінокислот з розгалуженим ланцюгом.

Багато сімей пацієнтів зі СМА розпочали дієту АА за останні кілька років після того, як кілька батьків через соціальні мережі поширили позитивні відгуки.

Немає даних, що підтверджують використання синтетичних амінокислот на відміну від інтактного білка пацієнтами зі СМА. Крім того, відсутні доступні дані про короточасну та довгострокову безпеку дієти АА. Отже,

існує реальна потреба у поглибленій експериментальній та клінічній оцінці дієти АА для пацієнтів зі СМА.

Контроль за харчуванням

У міру погіршення м'язової функції дитини прогресуюча слабкість м'язів може призвести до втоми під час їжі та пиття. Дитина може бути не в змозі впоратися з повноцінним харчуванням і може попросити більш частих і невеликих прийомів їжі, м'якшої дієти і менше калорійного навантаження, щоб знизити потребу в тривалому прийомі їжі або годуванні з пляшечки. Прогресуюча бульбарна дисфункція може врешті-решт вплинути на здатність дитини дотримуватись дієти; дитина зможе безпечно ковтати, але не зможе їсти достатньо. В якості альтернативи, дисфагія може погіршуватися до тих пір, поки дитина не припинить безпечно їсти і пити. На цьому етапі потрібно буде розглянути можливість годування через зонд.

Дієтологу і логопеду, які займаються дисфагією, необхідно буде співпрацювати, щоб підтримувати збільшення калорій, уникаючи збільшення загального обсягу їжі. Крім того, консистенція їжі та рідини повинна бути безпечною з точки зору функції ковтання. Дітям з бульбарною дисфункцією можуть знадобитися висококалорійні добавки та / або годування через зонд.

Нерідкі випадки, коли діти та сім'ї відмовляються від годування через зонд. Необхідно ретельне управління МДП, щоб збалансувати переваги та ризики пероральної дієти з інтересами дитини з точки зору здоров'я, зростання і харчування.

Порушення функції шлунково-кишкового тракту

Поширені шлунково-кишкові проблеми

Пацієнти зі СМА страждають від проблем з ковтанням та від шлунково-кишкових проблем, які можуть зменшити споживання енергії та поживних речовин. Важливо провести опитування та записати деталі про будь-які симптоми, такі як:

- Запор
- Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
- Затримка спорожнення шлунка
- Блювання

Лікарські засоби та варіанти лікування

Варіанти лікування залежать від фенотипу пацієнта та конкретних симптомів шлунково-кишкового тракту. Для полегшення закрепу та проблем порушення моторики шлунково-кишкового тракту можуть бути корисні збільшення клітковини у раціоні, достатнє споживання рідини, регулятори моторики кишечника та пробіотики. У дітей зі СМА часто виникають труднощі з управлінням секрецією та виділенням слини. Глибока дисфагія може призвести до нездатності ковтати виділення з ротової порожнини. Пацієнтам можуть бути корисні лікарські засоби, які сушать їх виділення з порожнини рота, такі як глікопіронію бромід або гіосцинові пластирі. При прийомі цих лікарських засобів необхідно ретельно враховувати респіраторний статус

дитини, і рішення про призначення повинно прийматися командою спеціалістів з респіраторної терапії.

У дітей з раннім початком СМА часто зустрічаються шлунково-кишкові проблеми, незалежно від того, чи використовують вони комерційне харчування або приготоване з допомогою блендера призначене для харчування за допомогою зонда. На момент розробки клінічної настанови гіосцинові пластирі в Україні не зареєстровані, а лікарський засіб глікопіронію бромід призначають при підтримувальній бронходилатаційній терапії для полегшення симптомів у пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень та не призначений для застосування дітям.

2.6.1. Несидячі пацієнти

2.6.1.1. Обстеження. Одним з найважливіших аспектів, що слід розглядати при обстеженні несидячих пацієнтів, є безпечне ковтання ([Додаткова таблиця S5](#)). Бульбарна дисфункція може призвести до аспірації та легеневих інфекцій. Невдовзі після постановки діагнозу рекомендується виконати повне модифіковане рентгенологічне дослідження ковтання з використанням барієвої суспензії; якщо результати початкового тесту в межах норми, слід виконувати ретельний моніторинг, щоб виявити можливі ранні ознаки труднощів з годуванням. До досягнення однорічного віку у пацієнтів часто розвивається контрактура жувальних м'язів, обмежуючи можливості для годування через рот. Це може бути обмежувальним фактором для пацієнтів, які приймають нусінерсен і демонструють посилення бульбарних м'язів.

Оптимальне лікувальне харчування включає довгострокову оцінку маси тіла і зросту, а також аналіз дієти. У пацієнтів з СМА типу 1 слабкість жувальних м'язів, дисфагія і проблеми з диханням викликають скорочення споживання калорій і ризик недостатнього харчування. Крім того, посилені дихальні зусилля можуть підвищити витрати енергії та потреби в калоріях, посилюючи ризик недостатнього харчування.

2.6.1.2. Терапевтичне втручання. Після негативного результату дослідження ковтання або за відсутності росту рекомендується встановити короткостроковий назогастральний або назоєюнальний зонд до моменту, коли можна буде встановити довгострокову гастростомічну трубку. Одностайного консенсусу досягнуто не було, але чимало експертів віддають перевагу виконанню фундоплікації за Ніссеном в поєднанні зі встановленням гастростомічної трубки з огляду на зменшення перистальтики шлунково-кишкового тракту, рефлюкс та підвищення тиску у зв'язку з респіраторною терапією [92] ([Додаткова таблиця S6](#)).

Існує менше консенсусу щодо впливу типу дієти [12]. Консенсус розділився щодо використання амінокислотної дієти, дієти, заснованої на елементарній формулі [83,93]. Фахівці погодилися, що тип дієти та призначення повинні базуватися на індивідуальній переносимості. Для полегшення симптомів запору та порушення моторики шлунково-кишкового тракту рекомендується достатнє споживання рідини, а також застосування лікарських засобів для регуляції

випорожнень, пробіотиків та засобів для перистальтики з метою полегшення симптомів запору та дискінезії шлунково-кишкового тракту.

Щодо харчування несидячих пацієнтів під час інтенсивної терапії, наполегливо рекомендується при цьому уникати перебування без годування, щоб запобігати таким порушенням, як метаболічний ацидоз, порушення метаболізму жирних кислот та гіпер- і гіпоглікемія [82,83,93–95]. Харчування із вмістом білків слід надавати не пізніше 6 годин від початку гострого епізоду. У разі хвороби достатнє споживання рідини і забезпечення електролітного балансу є обов'язковими.

Коментар робочої групи: У разі виявлення неможливості ковтання їжі, наявності високого ризику аспіраційного синдрому, при нутритивній недостатності та затримці росту рекомендовано розглянути можливість постановки гастростоми. До постановки гастростоми рекомендовано тимчасове годування через назогастральний або назоєюнальний зонд тривалістю до 4-6 тижнів. Досягнуто чіткого консенсусу в необхідності проактивної нутритивної саплементації як тільки виявлено недостатнє харчування через рот, а також в тому, що годування через гастростому є методом вибору при виявленні дефіциту калорій та небезпеки аспірації під час орального годування.

2.6.2. Сидячі пацієнти

2.6.2.1. Обстеження. Для забезпечення оптимального медичного догляду рекомендується виконувати оцінку харчування після постановки діагнозу, а також періодично: кожні 3–6 місяців для молодших дітей, а також щороку у старшому віці. У сидячих пацієнтів часто спостерігаються труднощі із жуванням і втома під час споживання їжі [96,97]. Увагу також слід приділяти безпечному ковтанню та ризику аспірації. За допомогою досліджень функції ковтання слід вивчати випадки, коли пацієнти давлються або закашлюються через споживання їжі, а також виконувати моніторинг таких випадків.

Також рекомендується виконувати оцінку годування для можливих модифікацій цього процесу або впровадження ерготерапії з метою безпечного ковтання та ефективного споживання їжі.

Рекомендується проводити довгострокову оцінку маси тіла і зросту разом з визначенням композиційного складу тіла для підтримки належного росту.

Для сидячих пацієнтів із надмірною масою тіла можна рекомендувати оцінку ступеня ожиріння, а також визначення розладів метаболізму глюкози. Деякі експерти пропонують виконувати оцінку сидячих пацієнтів з СМА щодо наявності ожиріння/зайвої жирової тканини при ІМТ, що перевищує 25-й перцентиль [91].

При частих запорах рекомендується виконати оцінку споживання рідини і клітковини.

Коментар робочої групи: Слід звернути увагу, що до факторів ризику аспіраційного синдрому відноситься не тільки складнощі з ковтанням їжі, а й рясна слинотечія, сіалоррея. Це частий і небезпечний симптом у пацієнтів на І тип СМА, навіть у тих, хто отримує етіопатогенетичну терапію і здатний сидіти. Крім встановлення трахеостоми, що є крайньою і небажаною мірою, загально визнаних і дієвих засобів боротьби з цією проблемою не існує. Тим не менш є повідомлення про успішне використання препаратів ботулінічного токсину для блокади слинних залоз.

Джерело: Singh H, Nene Y, Mehta TR, Govindarajan R. Efficacy of Botulinum Toxin for Treating Sialorrhea in Neuromuscular Conditions. *Front Neurol.* 2020 Jun 10;11:513. doi: 10.3389/fneur.2020.00513. PMID: 32587569; PMCID: PMC7297943.

2.6.2.2. Терапевтичне втручання. У 37% сидячих пацієнтів спостерігається відсутність росту, що вимагало терапевтичного втручання [96]. У таких пацієнтів широко застосовуються харчувальні зонди як засіб забезпечення радше додаткового харчування, ніж харчування загалом; пропозиції щодо харчувальних зондів і рекомендації щодо хірургічного втручання на шлунково-кишковому тракту залежать від окремої ситуації.

Сидячі пацієнти можуть перебувати під ризиком набуття надмірної маси тіла/ожиріння у міру дорослішання з огляду на зменшення фізичної активності у зв'язку зі змінами композиційного складу тіла [80,91]. До проблем, пов'язаних з надмірною масою тіла, належить зменшення мобільності та ризику пов'язаних супутніх захворювань, у тому числі ризик метаболічного синдрому [86,93].

У сидячих пацієнтів дієта не є однорідною. Показники калорійності, вмісту білків, жирів і вуглеводів початково визначаються за допомогою стандартних формул [98] з подальшими змінами на основі відповідних показників росту і результатів лабораторних аналізів.

На основі досвіду і розгляду конкретних випадків [93–95] експерти рекомендують обмежити тривалість перебування без годування під час гострих випадків, а також стежити за рівнем електролітів і рідини та поповнювати їх згідно з показаннями.

Залежно від ступеня тяжкості запорів, з метою полегшення симптомів можна застосовувати клітковину, пробіотики і лікарські засоби для регуляції випорожнень.

Коментар робочої групи: Відповідно до опублікованих даних Hiorns MP (Current practice in paediatric videofluoroscopy. *Pediatr Radiol.* 2006;36(9):911-919. doi:10.1007/s00247-006-0124-3) та Audag N. (Screening and evaluation tools of dysphagia in children with neuromuscular diseases: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(6):591-596. doi:10.1111/dmcn.13354) необхідно додатково розглянути ведення пацієнтів з бульбарною дисфункцією та дисфагією, що є особливостями перебігу СМА.

Майже одразу після встановлення діагнозу СМА, дитину слід направити до лікаря, який має досвід ведення пацієнтів з дисфагією.

Методика оцінки

Відеофлюороскопічне дослідження ковтання (далі – ВФДК) повинен проводити лікар, який пройшов спеціальну підготовку з оцінки та інтерпретації цих досліджень.

Після оцінки ковтання слід дати чіткі рекомендації щодо того, які види їжі та напоїв безпечні для вживання дитиною та як їх слід готувати.

Рекомендації щодо догляду після оцінки повинні охоплювати наступні питання:

- Як слід годувати пацієнта: положення тіла, інструменти та методи
- Рекомендована консистенція та структура їжі
- Спосіб пиття рідин
- Оцінка сильних і слабких місць ковтальних здібностей пацієнта
- Обговорення ризиків та ймовірності розвитку ковтальних здібностей у майбутньому

- Рекомендація щодо терапевтичних модифікацій

Моніторинг пацієнтів зі СМА на наявність симптомів дисфагії

У пацієнтів зі СМА існує ризик безшумної аспірації, що виникає, коли їжа або напої потрапляють в дихальні шляхи. Хронічна та рецидивуюча аспірація пов'язані з рецидивуючими інфекціями грудної клітки та пневмонією, яка може загрожувати життю. Показано, що ВФДК допомагає виявленню нерегулярної моторики глотки та безшумної аспірації, і може допомогти скласти більш ефективні стратегії годування. ВФДК також може допомогти в оцінці інших параметрів, пов'язаних з дисфагією та порушенням харчування, таких як:

- Зменшене закриття губ
- Неадекватне формування болюса
- Залишок в порожнині рота
- Затримка ковтання
- Зменшення висоти гортані
- Наліт на стінці глотки
- Затримка під проходження глотки
- Множинне ковтання

Ознаки та симптоми дисфагії

Навички безпечного, функціонального та приємного годування - одні з найважливіших аспектів, які слід враховувати при нагляді за пацієнтами, які не здатні або здатні сидіти. Аспірація та легеневі інфекції - загальні ризики, пов'язані з неможливістю ковтати.

У пацієнтів, які здатні сидіти, доволі часто виникають проблеми з жуванням та втомлюваність під час їжі. Пацієнтів слід контролювати на предмет наявності в анамнезі епізодів задухи або кашлю під час годування, та їх слід ретельно обстежити за наявності будь-яких ознак дисфагії.

До ознак дисфагії належать:

- Повторні інфекції грудної клітини

- *Кашель або задуха під час їжі або пиття*
- *Довгий період прийому їжі*
- *Дитина повідомляє про «застрявання» їжі*
- *Втрата ваги або сповільнене зростання*
- *Втома від грудного вигодовування або годування з пляшечки*
- *Брак енергії та витривалості для процесу харчування*
- *Поганий контроль секреції*
- *Після годування звук вологий або деренчливий*
- *Стійкість до перорального прийому їжі*

Для пацієнтів з СМА, які не здатні сидіти, існує ризик виникнення труднощів при ковтанні, навіть якщо вони отримують лікування з метою модифікації СМА.

Якщо пропонується ентеральне годування, то перевага надається черезшкірній ендоскопічній гастростомії. У випадках коли неможливо забезпечити догляд за гастростомією, то доцільнішим буде обрати годування за допомогою назогастрального зонда. Коли пацієнту, ймовірно, потрібне тривале штучне ентеральне годування через зонд, перед встановленням гастростоми може бути тимчасово (до 4-6 тижнів) встановлений назогастральний зонд або назоєюнальний зонд.

Для нагляду за пацієнтами з дисфагією слід залучати МДК, яка здатна підтримувати стратегії лікування, підходящі для пацієнта. Лікування дисфагії має бути спрямоване на оптимізацію прийому всередину; якщо ковтання є функціонально безпечним, то пацієнт із СМА може продовжувати прийом їжі перорально. Однак пацієнту можуть знадобитися деякі зміни дієти або терапевтичні зміни для підтримки функції ковтання.

Модифікації харчування для пацієнтів зі СМА, які можуть продовжувати прийом їжі перорально, можуть включати:

- *Регулювання часу годування*
- *Постуральні корекції (наприклад, прийняття більш прямого положення при ковтанні твердої їжі)*
- *Регулювання консистенції та текстури їжі*
- *Уникання або зменшення об'ємів твердої їжі*
- *Очищення області ротоглотки для запобігання аспіраційним пневмоніям*

На сьогодні не існує надійних або якісних доказів, що б демонстрували будь-які вправи чи втручання, що, доведено, покращують безпеку ковтання пацієнта зі СМА.

Підключення до назогастрального та назоєюнального зондів

Зонд для годування слід розміщувати лише за наявності достатньо досвідченого персоналу для проведення діагностики, процедури та оцінки правильного розміщення трубки зонду. Ризики та переваги модифікованого перорального харчування та / або годування через зонд також слід враховувати перед розміщенням трубки зонду. Правильний догляд за пацієнтами із зондами для годування може зменшити ускладнення.

Європейське товариство парентерального та ентерального харчування рекомендує пропонувати домашнє ентеральне харчування пацієнтам, у яких існує ризик недостатнього харчування або недоїдання, і які не можуть задовольнити свої потреби в поживних речовинах за допомогою нормального вживання їжі. Пацієнти повинні мати функціональний шлунково-кишковий тракт, і вони повинні мати можливість отримувати терапію поза межами невідкладної допомоги. Пацієнти та особи, які доглядають за ними, повинні погодитись і дотримуватися домашньої терапії ентерального харчування, метою якої є поліпшення маси тіла, функціонального стану або якості життя.

Черезшкірну ендоскопічну гастростому або черезшкірну ендоскопічну єюностомічну трубку слід встановлювати, коли потрібно тривале ентеральне харчування в домашніх умовах.

Використання зондів для годування у пацієнтів, які здатні сидіти, зазвичай використовується для додаткового харчування, а не для повноцінного харчування.

Ентеральне харчування в домашніх умовах не слід призначати пацієнтам, які не мають нормально функціонуючого кишечника, страждають шлунково-кишковою непрохідністю, кровотечами шлунково-кишкового тракту, сильним порушенням всмоктування або серйозним дисбалансом обміну речовин.

Слід зазначити, що використання зондів для годування не обов'язково виключає пероральне годування. У різних країнах різняться підходи та управління труднощами з годуванням та недоїданням. У деяких країнах (наприклад, у країнах Східної Європи) особи, які здійснюють догляд менш налаштовані на ентеральне харчування та до інвазивних втручань, таких як гастростомія та назогастральний зонд, порівняно з іншими (наприклад, країни Північної Європи; Північна Америка), де випадки розміщення шлункового зонду зустрічаються значно частіше.

Коли ГЕРХ є асоційованим побічним ефектом, може бути показана фундоплікація за Нісеном та / або єюностома.

Часто рішення про введення черезшкірної ендоскопічної гастростомічної трубки пов'язане з неможливістю використовувати НІВЛ, коли дитину годують через назогастральний зонд.

Догляд за хворими, які використовують зонд для харчування або гастростому

Назогастральний зонд

Пацієнти з назогастральним зондом можуть негайно розпочати домашнє ентеральне харчування. Однак слід проявляти обережність при підозрі на синдром перегодовування або рефідінг-синдром (англ- *refeeding syndrome*) та дотримуватися відповідних вказівок, щоб запобігти ускладнень.

Регулярний та ретельний догляд за зондом може допомогти запобігти ускладненням.

Догляд за зондом:

- Зонд для годування слід обережно промивати 30 мл води до і після годування або кожні 4 години при постійному годуванні

- Перед кожним введенням їжі, рідини або ліків потрібно мити руки, одягати фартух та одноразові рукавички

- Перед кожним введенням їжі, рідини або ліків слід перевіряти положення зонду для годування

Черезшкірна ендоскопічна гастростомія (англ. - Percutaneous endoscopic gastrostomy Recommendations for PEG).

Рекомендації щодо догляду за гастростомою:

- Гастростому, що розміщена без ускладнень, можна використовувати для годування через 4 години після введення.

- Зберігайте незагоєну рану в місці введення гастростомічної трубки чистою та сухою, застосовуючи асептичний догляд за ранами; щодня стежте за раною.

- Протягом перших тижнів можна використовувати гідрогелеві покриття (пов'язки) як альтернативу класичному догляду за асептичними ранами.

- Як тільки стома загоється, пов'язки можна зменшити до 1 або 2 разів на тиждень, а місце входу можна очистити, використовуючи мило та воду питної якості.

Догляд за пацієнтами із зондами для годування/гастростомою.

Пацієнти та опікуни повинні отримувати підтримку під час встановлення зонду, а пацієнти повинні отримувати регулярне спостереження. Моніторинг пацієнтів повинен здійснювати медичний працівник, який має відповідні навички та пройшов навчання з моніторингу харчування. Батьки потребують спеціального навчання, щоб користуватися зондом/гастростомою вдома, і їх слід навчити розпізнавати та реагувати на несприятливі події. Пацієнтів повинен спостерігати медичний працівник кожні 3-6 місяців або частіше, якщо змінюється їхній клінічний стан.

Для визначення впливу цього втручання слід оцінювати якість життя пацієнта на початку домашнього ентерального харчування та потім на регулярній основі. Ускладнень та повторної госпіталізації можна уникнути, якщо мати команду ентерального харчування, яка спостерігає пацієнта на дому та допомагає у догляді за назогастральним або ентеральним зондом або гастростомою.

Підтримка мультидисциплінарної команди

Дуже важливо, щоб рішення про впровадження ентерального годування керувалось мультидисциплінарна команда. Можна звернутися до таких експертів:

- Логопед/спеціаліст з мови та мовлення
- Дієтолог
- Невролог
- Спеціаліст з респіраторної терапії
- Гастроентеролог
- Хірург
- Оториноларинголог

Мультидисциплінарна команда може забезпечити навчання та інформування пацієнтів та їхнім батькам/опікунам, які отримують ентеральне зондове харчування поза лікарнею. Інформація та навчання повинні включати:

- Догляд за трубкою
- Системи та режим подачі їжі
- Процедури, пов'язані з налаштуванням
- Використання помп для подачі їжі
- Пов'язані ризики та загальні проблеми (надати інструкцію з експлуатації)
- Постійні та екстрені номери телефонів
- Поставка обладнання, допоміжних матеріалів з відповідними контактними даними виробника

Постійне очищення та промивання водою можуть зменшити ризик закупорки трубки.

Супутні ризики

Ризики, пов'язані з домашнім ентеральним харчуванням (ДЕХ)

Загальні ускладнення домашнього ентерального харчування (ДЕХ) включають:

- Механічні: перешкода або зміщення зонду
- Аспірація
- Шлунково-кишкові: запор, блювота, діарея, біль
- Метаболічні: гіперглікемія, електролітичні порушення, дефіцит мікроелементів, рефідінг-синдром
- Інші: взаємодія між лікарськими препаратами та сумішшю, що може зменшити ефективність препарату.

Довготривалі ефекти

Впровадження зонду для годування впливає на психічне здоров'я та самопочуття пацієнтів та їх сімей. Довгострокові наслідки для сімей можуть включати соціальні наслідки та тривоги. Діти старшого віку можуть захотіти харчуватися перорально, що може стати складним завданням. Психологічна підтримка потрібна щоразу, коли рекомендується почати годування через зонд, особливо для пацієнтів старшого віку. Синдром перегодовування часто може бути пов'язаний з годуванням через зонд, а тривале годування через зонд може призвести до розладів шлунково-кишкового тракту.

Супутні ризики

Синдром перегодовування або рефідінг-синдром

Пацієнти, які перенесли період тривалого недоїдання, мають ризик розвитку рефідінг-синдрому. Рефідінг-синдром спричинений зміною метаболізму та електролітного балансу внаслідок повторного введення та / або збільшення кількості калорій після періоду споживання малої кількості калорій або їх відсутності. Рефідінг-синдром може бути наслідком вживання калорій будь-яким способом: пероральне годування, ентеральне харчування, парентеральне харчування або внутрішньовенна глюкоза. Існує декілька факторів, які слід враховувати при започаткуванні та збільшенні споживання

енергії у людей, які перебувають у групі ризику розвитку рефідінг-синдрому, таких як фізіологічна реакція (наприклад, зміна рівня електролітів та серцевий ритм) та переносимість початкового годування. На жаль, універсальних рекомендацій щодо безпечного відновлення харчування не існує.

Аспекти допомоги, які слід враховувати при рефідінг-синдромі, включають: початок харчування; обмеження рідини / натрію / білка / електроліту; вітамін B₁ та полівітаміни; моніторинг та тривалий догляд. Більш детальну інформацію стосовно рефідінг-синдрому, містить Консенсус щодо рекомендацій Американського товариства парентерального та ентерального харчування (ASPEN).

Використання назогастральних зондів та назоєюнальних зондів повинно бути предметом обговорення мультидисциплінарної команди, що включає сім'ї пацієнтів із СМА під час прийняття рішення. Усі рішення повинні узгоджувати медичні потреби та рекомендації з поглядами та потребами кожного пацієнта (культурні, релігійні, материнські потреби годувати тощо).

Інші поширені труднощі з годуванням

Під час годування пацієнтів із СМА слід спостерігати за зволоженням їжі, випадками аспірації, задухи чи кашлю. Контрактури щелепи особливо актуальні для пацієнтів, які не здатні сидіти, і можуть обмежити здатність пацієнта харчуватися перорально. У разі переїдання або недоїдання дієтолог може допомогти скорегувати години годування, а також споживання калорій, рідини та макроелементів / мікроелементів.

Дітям із контрактурами щелепи може знадобитися направлення до щелепно-лицьових спеціалістів, щоб оцінити, чи є сенс звільнення нижньощелепного суглоба.

2.6.3. Ходячі пацієнти

У цих пацієнтів дисфункція ковтання і труднощі з годуванням спостерігаються рідко. Консультація лікаря-дієтолога/оцінка харчування рекомендуються у разі проблем з харчуванням. Найбільшим занепокоєнням щодо харчування для ходячих пацієнтів з СМА є ризик ожиріння і надмірної маси тіла, оскільки це може обмежити мобільність і підвищити ризик пов'язаних з ожирінням супутніх захворювань, таких як метаболічний синдром, високий артеріальний тиск і діабет.

2.6.3.1. Стан кісток

Визнається, що SMN відіграє певну роль в метаболізмі кісткової тканини, взаємодіючи з фактором стимуляції остеокластів [99]. Таким чином, висока захворюваність на остеопенію і переломи в пацієнтів з СМА може пояснюватися не тільки м'язовою слабкістю і браком фізичних вправ [76,100,101]. Періодичну двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (DEXA) для контролю щільності кісткової тканини у пацієнтів зі СМА рекомендується виконувати щороку. Рівень вітаміну D в крові і його споживання слід контролювати щонайменше щороку, а при його низькому рівні або наявності остеопенії слід застосовувати відповідні додаткові дослідження. У разі частих переломів можна

розглянути можливість застосування біфосфонатів.

Коментар робочої групи: проведення двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії в Україні мають обмежену доступність у дітей та широко використовуються у дорослих. В той же час застосування біфосфонатів відповідно до затвердженої інструкції на лікарські засоби можливе лише у пацієнтів старше 18 років.

Посилання

- [1] Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012;11(5): 443–52.
- [2] Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65.
- [3] Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22(8):1027–49.
- [4] Delbecq AL, Van De Ven AH, Gustafson D. Group techniques for program planning: a guide to nominal group and Delphi processes. Management applications series. 1975.
- [5] Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, Simard LR, Reyna SP, Krosschell KJ, et al. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS ONE* 2010;5(8):e12140.
- [6] Swoboda KJ, Scott CB, Reyna SP, Prior TW, LaSalle B, Sorenson SL, et al. Phase II open label study of valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS ONE* 2009;4(5):e5268.
- [7] Finkel RS, Bishop KM, Nelson RM. Spinal muscular atrophy type I. *J Child Neurol* 2017;32(2):155–60.
- [8] Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsaar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388(10063): 3017–26.
- [9] Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel R, Kang P, Oskoui M, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type 2 and 3: functional outcomes over 1 year. *Arch Neurol* 2011;68(6):779–86.
- [10] Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology* 2012;79(18):1889–97.
- [11] Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol* 2005;57(5):704–12.
- [12] Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2007;69(20):1931–6.
- [13] Boitano LJ. Equipment options for cough augmentation, ventilation, and noninvasive interfaces in neuromuscular respiratory management. *Pediatrics* 2009;123(Suppl. 4):S226–30.
- [14] Aartsma-Rus A, Balabanov P, Binetti L, Haas M, Haberkamp M, Mitchell J, et al. Stakeholder collaboration for spinal muscular atrophy therapy development. *Lancet Neurol* 2017;16(4):264.
- [15] American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics* 2004;114(3):874–7.
- [16] Finkel RS, Sejersen T, Mercuri E, ENMC SMA Workshop Study Group. 218th ENMC International Workshop: revisiting the Consensus on Standards of Care in SMA February 19–21, 2016, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2017;27:596–605.
- [17] Simard LR, Rochette C, Semionov A, Morgan K, Vanasse M. SMN(T) and NAIP mutations in Canadian families with spinal muscular atrophy (SMA): genotype/phenotype correlations with disease severity. *Am J Med Genet* 1997;72(1):51–8.
- [18] Rodrigues NR, Owen N, Talbot K, Ignatius J, Dubowitz V, Davies KE. Deletions in the survival motor neuron gene on 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1995;4(4):631–4.
- [19] Velasco E, Valero C, Valero A, Moreno F, Hernandez-Chico C. Molecular analysis of the SMN and NAIP genes in Spanish spinal muscular atrophy (SMA) families and correlation between number of copies of cBCD541 and SMA phenotype. *Hum Mol Genet* 1996;5(2): 257–63.
- [20] Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat* 2000;15(3):228–37.
- [21] Wirth B, Schmidt T, Hahnen E, Rudnik-Schoneborn S, Krawczak M, Muller-Myhsok B, et al. De novo rearrangements found in 2% of index patients with spinal muscular atrophy: mutational mechanisms, parental origin, mutation rate, and implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1997;61(5):1102–11.
- [22] Wirth B, Herz M, Wetter A, Moskau S, Hahnen E, Rudnik-Schoneborn S, et al. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1999;64(5):1340–56.
- [23] Feng Y, Ge X, Meng L, Scull J, Li J, Tian X, et al. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. *Genet Med* 2017;19: 936–44.
- [24] Muqit MM, Moss J, Sewry C, Lane RJ. Phenotypic variability in siblings with type III spinal muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(12):1762–4.
- [25] Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, Henricsson M, Darin N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr* 2009;98(5): 865–72.
- [26] Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002;70(2):358–68.

- [27] TizianoFD, PintoAM, FioriS, LomastroR, MessinaS, BrunoC, et al. SMN transcript levels in leukocytes of SMA patients determined by absolute real-time PCR. *Eur J HumGenet* 2010;18(1):52-8.
- [28] McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR, Rochette C, Ray PN, Mendell JR, et al. Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number. *Am J Hum Genet* 1997;60(6):1411-22.
- [29] Burghes AH. When is a deletion not a deletion? When it is converted. *Am J Hum Genet* 1997;61(1):9-15.
- [30] Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmuller H, Blick S, Baasner A, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet* 2006;119(4): 422-8.
- [31] Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord* 2010;20(3):155-61.
- [32] Mazzone E, Bianco F, Main M, van den Hauwe M, Ash M, de Vries R, et al. Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: a 12 month longitudinal study. *Neuromuscul Disord* 2013;23(8):624-8.
- [33] Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, De Sanctis R, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord* 2011; 21(6):406-12.
- [34] Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Berard C, MFM Spinal Muscular Atrophy Study Group. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94(8):1555-61.
- [35] Montes J, McDermott MP, Martens WB, Dunaway S, Glanzman AM, Riley S, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2010;74(10):833-8.
- [36] Mercuri E, Finkel R, Montes J, Mazzone ES, Sormani MP, Main M, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord* 2016;26(2): 126-31.
- [37] Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014;83(9):810-17.
- [38] Montes J, Garber CE, Kramer SS, Montgomery MJ, Dunaway S, Kamil-Rosenberg S, et al. Single-blind, randomized, controlled clinical trial of exercise in ambulatory spinal muscular atrophy: why are the results negative? *J Neuromuscul Dis* 2015;2(4):463-70.
- [39] Madsen KL, Hansen RS, Preisler N, Thogersen F, Berthelsen MP, Vissing J. Training improves oxidative capacity, but not function, in spinal muscular atrophy type III. *Muscle Nerve* 2015;52(2):240-4.
- [40] Lewelt A, Krossschell KJ, Stoddard GJ, Weng C, Xue M, Marcus RL, et al. Resistance strength training exercise in children with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2015;52(4):559-67.
- [41] Hartley S, Stockley R. It's more than just physical therapy: reported utilization of physiotherapy services for adults with neuromuscular disorders attending a specialist centre. *Disabil Rehabil* 2013;35(4): 282-90.
- [42] Fajak A, Kopschina C, Forst R, Mueller LA, Forst J. Use of orthoses and orthopaedic technical devices in proximal spinal muscular atrophy. Results of survey in 194 SMA patients. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2011;6(4):305-11.
- [43] Cunha MC, Oliveira AS, Labronici RH, Gabbai AA. Spinal muscular atrophy type II (intermediary) and III (Kugelberg-Welander). Evolution of 50 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54(3):402-6.
- [44] Salem Y, Gropack SJ. Aquatic therapy for a child with type III spinal muscular atrophy: a case report. *Phys Occup Ther Pediatr* 2010;30(4): 313-24.
- [45] Lemke D, Rothwell E, Newcomb TM, Swoboda KJ. Perceptions of equine-assisted activities and therapies by parents and children with spinal muscular atrophy. *Pediatr Phys Ther* 2014;26(2):237-44.
- [46] Dunaway S, Montes J, O'Hagen J, Sproule DM, Vivo DC, Kaufmann P. Independent mobility after early introduction of a power wheelchair in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2013;28(5):576-82.
- [47] Sauvagnac-Quera R, Vabre C, Azzi V, Tirolien S, Leiba N, Poisson F, et al. Prevention and treatment of scoliosis by Garches Brace in children with type Ib SMA. *Ann Phys Rehabil Med* 2016;59S:e92.
- [48] Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008;371(9630): 2120-33.
- [49] Catteruccia M, Vuillerot C, Vaugier I, Leclair D, Azzi V, Viollet L, et al. Orthopedic management of scoliosis by Garches Vrace and spinal fusion in SMA type 2 children. *J Neuromuscul Dis* 2015;2(4):453-62.
- [50] Mesfin A, Sponseller PD, Leet AI. Spinal muscular atrophy: manifestations and management. *J Am Acad Orthop Surg* 2012;20(6): 393-401.
- [51] Phillips DP, Roye DP Jr, Farcy JP, Leet A, Shelton YA. Surgical treatment of scoliosis in a spinal muscular atrophy population. *Spine* 1990;15(9):942-5.
- [52] Sponseller PD, Yang JS, Thompson GH, McCarthy RE, Emans JB, Skaggs DL, et al. Pelvic fixation of growing rods: comparison of constructs. *Spine* 2009;34(16):1706-10.
- [53] Chng SY, Wong YQ, Hui JH, Wong HK, Ong HT, Goh DY. Pulmonary function and scoliosis in children with spinal muscular atrophy types II and III. *J Paediatr Child Health* 2003;39(9):673-6.
- [54] Modi HN, Suh SW, Hong JY, Park YH, Yang JH. Surgical correction of paralytic neuromuscular scoliosis with poor pulmonary functions. *J Spinal Disord Tech* 2011;24(5):325-33.
- [55] Sporer SM, Smith BG. Hip dislocation in patients with spinal muscular atrophy. *J Pediatr Orthop* 2003;23(1):10-14.
- [56] McElroy MJ, Shaner AC, Crawford TO, Thompson GH, Kadakia RV, Akbarnia BA, et al. Growing rods for scoliosis in spinal muscular atrophy: structural effects, complications, and hospital stays. *Spine* 2011;36(16):1305-11.

- [57] Chandran S, McCarthy J, Noonan K, Mann D, Nemeth B, Guiliani T. Early treatment of scoliosis with growing rods in children with severe spinal muscular atrophy: a preliminary report. *J Pediatr Orthop* 2011;31(4):450–4.
- [58] Fujak A, Ingenhorst A, Heuser K, Forst R, Forst J. Treatment of scoliosis in intermediate spinal muscular atrophy (SMA type II) in childhood. *Ortop Traumatol Rehabil* 2005;7(2):175–9.
- [59] Anari JB, Spiegel DA, Baldwin KD. Neuromuscular scoliosis and pelvic fixation in 2015: where do we stand? *World J Orthop* 2015;6(8):564–6.
- [60] Odent T, Ilharreborde B, Miladi L, Khouri N, Violas P, Ouellet J, et al. Fusionless surgery in early-onset scoliosis. *Orthop Traumatol Surg Res* 2015;101(6 Suppl.):S281–8.
- [61] Yoon WW, Sedra F, Shah S, Wallis C, Muntoni F, Noordeen H. Improvement of pulmonary function in children with early-onset scoliosis using magnetic growth rods. *Spine* 2014;39(15):1196–202.
- [62] Figueiredo N, Kananeh SF, Siqueira HH, Figueiredo RC, Al Sebai MW. The use of magnetically controlled growing rod device for pediatric scoliosis. *Neurosciences (Riyadh)* 2016;21(1):17–25.
- [63] La Rosa G, Oggiano L, Ruzzini L. Magnetically controlled growing rods for the management of early-onset scoliosis: a preliminary report. *J Pediatr Orthop* 2017;37(2):79–85.
- [64] Dannawi Z, Altaf F, Harshavardhana NS, El Sebaie H, Noordeen H. Early results of a remotely-operated magnetic growth rod in early-onset scoliosis. *Bone Joint J* 2013;95-B(1):75–80.
- [65] Cheung KM, Cheung JP, Samartzis D, Mak KC, Wong YW, Cheung WY, et al. Magnetically controlled growing rods for severe spinal curvature in young children: a prospective case series. *Lancet* 2012;379(9830):1967–74.
- [66] Fujak A, Raab W, Schuh A, Kress A, Forst R, Forst J. Operative treatment of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy: results of 41 patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2012;132(12):1697–706.
- [67] Livingston K, Zurakowski D, Snyder B, Growing Spine Study Group, Children’s Spine Study Group. Parasol rib deformity in hypotonic neuromuscular scoliosis: a new radiographical definition and a comparison of short-term treatment outcomes with VEPTR and growing rods. *Spine* 2015;40(13):E780–6.
- [68] Fujak A, Raab W, Schuh A, Richter S, Forst R, Forst J. Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:283.
- [69] Mills B, Bach JR, Zhao C, Saporito L, Sabharwal S. Posterior spinal fusion in children with flaccid neuromuscular scoliosis: the role of noninvasive positive pressure ventilatory support. *J Pediatr Orthop* 2013;33(5):488–93.
- [70] Zenios M, Sampath J, Cole C, Khan T, Galasko CS. Operative treatment for hip subluxation in spinal muscular atrophy. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(11):1541–4.
- [71] Haaker G, Fujak A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *Appl Clin Genet* 2013;6(11):113–20.
- [72] Skalsky AJ, McDonald CM. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012;23(3):675–87.
- [73] Fujak A, Kopschina C, Gras F, Forst R, Forst J. Contractures of the lower extremities in spinal muscular atrophy type II. Descriptive clinical study with retrospective data collection. *Ortop Traumatol Rehabil* 2011;13(1): 27–36.
- [74] Fujak A, Kopschina C, Gras F, Forst R, Forst J. Contractures of the upper extremities in spinal muscular atrophy type II. Descriptive clinical study with retrospective data collection. *Ortop Traumatol Rehabil* 2010;12(5): 410–19.
- [75] Wang HY, Ju YH, Chen SM, Lo SK, Jong YJ. Joint range of motion limitations in children and young adults with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(10):1689–93.
- [76] Khatri IA, Chaudhry US, Seikaly MG, Browne RH, Iannaccone ST. Low bone mineral density in spinal muscular atrophy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008;10(1):11–17.
- [77] Aton J, Davis RH, Jordan KC, Scott CB, Swoboda KJ. Vitamin D intake is inadequate in spinal muscular atrophy type I cohort: correlations with bone health. *J Child Neurol* 2014;29(3):374–80.
- [78] Roper H, Quinlivan R, Workshop Participants. Implementation of “the consensus statement for the standard of care in spinal muscular atrophy” when applied to infants with severe type 1 SMA in the UK. *Arch Dis Child* 2010;95(10):845–9.
- [79] Sproule DM, Montes J, Dunaway SL, Montgomery M, Battista V, Shen W, et al. Bioelectrical impedance analysis can be a useful screen for excess adiposity in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2010;25(11): 1348–54.
- [80] Sproule DM, Montes J, Montgomery M, Battista V, Koenigsberger D, Shen W, et al. Increased fat mass and high incidence of overweight despite low body mass index in patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2009;19(6):391–6.
- [81] Poruk KE, Davis RH, Smart AL, Chisum BS, Lasalle BA, Chan GM, et al. Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscul Disord* 2012;22(11):966–73.
- [82] Tein I, Sloane AE, Donner EJ, Lehotay DC, Millington DS, Kelley RI. Fatty acid oxidation abnormalities in childhood-onset spinal muscular atrophy: primary or secondary defect(s)? *Pediatr Neurol* 1995;12(1): 21–30.
- [83] Crawford TO, Sladky JT, Hurko O, Besner-Johnston A, Kelley RI. Abnormal fatty acid metabolism in childhood spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 1999;45(3):337–43.
- [84] Ripolone M, Ronchi D, Violano R, Vallejo D, Fagioli G, Barca E, et al. Impaired muscle mitochondrial biogenesis and myogenesis in spinal muscular Atrophy. *JAMA Neurol* 2015;72(6):666–75.

- [85] Bowerman M, Michalski JP, Beauvais A, Murray LM, DeRepentigny Y, Kothary R. Defects in pancreatic development and glucose metabolism in SMN-depleted mice independent of canonical spinal muscular atrophy neuromuscular pathology. *Hum Mol Genet* 2014;23(13):3432–44.
- [86] Bowerman M, Swoboda KJ, Michalski JP, Wang GS, Reeks C, Beauvais A, et al. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2012;72(2):256–68.
- [87] Butchbach ME, Rose FF Jr, Rhoades S, Marston J, McCrone JT, Sinnott R, et al. Effect of diet on the survival and phenotype of a mouse model for spinal muscular atrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;391(1):835–40.
- [88] Butchbach ME, Singh J, Gurney ME, Burghes AH. The effect of diet on the protective action of D156844 observed in spinal muscular atrophy mice. *Exp Neurol* 2014;256:1–6.
- [89] Narver HL, Kong L, Burnett BG, Choe DW, Bosch-Marce M, Taye AA, et al. Sustained improvement of spinal muscular atrophy mice treated with trichostatin A plus nutrition. *Ann Neurol* 2008;64(4): 465–70.
- [90] U. S. Department of Health and Human Services. Guidance for industry use in medical product development to support labeling claims guidance for industry. 2009.
- [91] Davis RH, Miller EA, Zhang RZ, Swoboda KJ. Responses to fasting and glucose loading in a cohort of well children with spinal muscular atrophy type II. *J Pediatr* 2015;167(6):1362–8, e1.
- [92] Durkin ET, Schroth MK, Helin M, Shaaban AF. Early laparoscopic fundoplication and gastrostomy in infants with spinal muscular atrophy type I. *J Pediatr Surg* 2008;43(11):2031–7.
- [93] 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;29(11):1467–72.
- [94] Bruce AK, Jacobsen E, Dossing H, Kondrup J. Hypoglycaemia in spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995;346(8975):609–10.
- [95] Orngreen MC, Zacho M, Hebert A, Laub M, Vissing J. Patients with severe muscle wasting are prone to develop hypoglycemia during fasting. *Neurology* 2003;61(7):997–1000.
- [96] Messina S, Pane M, De Rose P, Vasta I, Sorleti D, Aloysius A, et al. Feeding problems and malnutrition in spinal muscular atrophy type II. *Neuromuscul Disord* 2008;18(5):389–93.
- [97] Chen YS, Shih HH, Chen TH, Kuo CH, Jong YJ. Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III. *J Pediatr* 2012;160(3):447–51, e1.
- [98] Schofield C. An annotated bibliography of source material for basal metabolic rate data. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985;39(Suppl. 1):42–91.
- [99] Kurihara N, Menaa C, Maeda H, Haile DJ, Reddy SV. Osteoclast-stimulating factor interacts with the spinal muscular atrophy gene product to stimulate osteoclast formation. *J Biol Chem* 2001; 276(44):41035–9.
- [100] Shanmugarajan S, Swoboda KJ, Iannaccone ST, Ries WL, Maria BL, Reddy SV. Congenital bone fractures in spinal muscular atrophy: functional role for SMN protein in bone remodeling. *J Child Neurol* 2007;22(8):967–73.
- [101] Shanmugarajan S, Tsuruga E, Swoboda KJ, Maria BL, Ries WL, Reddy SV. Bone loss in survival motor neuron (Smn^(-/-) SMN2) genetic mouse model of spinal muscular atrophy. *J Pathol* 2009;219(1): 52–60.

Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics

Стислий огляд

Це друга частина документа, який вносить оновлення в рекомендації щодо стандартного лікування спінальної м'язової атрофії, опубліковані в 2007 р. У цій частині оновлено рекомендації щодо пульмонологічного лікування та інтенсивної терапії, а також включено теми, що з'явилися протягом останніх декількох років, такі як ураження інших органів при тяжких формах спінальної м'язової атрофії та роль лікарських засобів. Також розглядаються етичні питання і вибір паліативного догляду у порівнянні з підтримувальним доглядом. Ці рекомендації стають дедалі актуальнішими з огляду на останні клінічні випробування і перспективу того, що доступні на ринку види лікування, імовірно, змінять показники виживаності і природний перебіг цієї хвороби.

1. Вступ

Це друга частина документа, мета якого оновити рекомендації щодо стандартного лікування, опубліковані в 2007 р. [1] Друга частина містить оновлення деяких тем, включених у попередні публікації, таких як респіраторна терапія, а також теми, розглянуті в оригінальній публікації лише коротко, такі як інтенсивна терапія, ураження інших органів і етичні питання. Нещодавні клінічні випробування [2,3], а також схвалення першого лікарського засобу для лікування СМА Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США в грудні 2016 р. і Європейським агентством з лікарських засобів у травні 2017 р. стали передумовою для включення в публікацію огляду лікарських засобів з метою представити сучасну ситуацію щодо препаратів, що застосовувалися протягом останнього десятиліття, а також коротко висвітлити нові терапевтичні підходи, що з'являються останнім часом. Це оновлення також враховує вплив нових видів лікування на перехід у ставленні сімей і лікарів до більш упереджувального підходу, особливо щодо спінальної м'язової атрофії (СМА) типу 1. Як і у випадку першої частини, ця частина оновлення містить результати роботи спеціальних робочих груп у складі експертів з кожної теми, які, після ретельного вивчення публікацій, використовували метод дельфійських сесій для визначення сфер, на які можна було б екстраполювати опубліковані результати, а також з'ясування, чи можуть експерти досягти консенсусу. Детальний опис методики представлено в першій частині, а також у звіті за нещодавно проведеним семінаром [4].

2. Пульмонологічне лікування

Добре відомо, що спінальна м'язова атрофія впливає на дихальну систему; такий вплив значною мірою залежить від типу СМА або, якщо говорити точніше, від ступеня тяжкості втрати м'язової функції [5].

3. Несидячі пацієнти

3.1. Обстеження

Основну увагу при виконанні клінічної оцінки слід приділити фізикальному обстеженню (Таблиця 1). Скринінг несидячих пацієнтів щодо дихальної недостатності має включати обстеження із застосуванням пульсової оксиметрії та капнографії (парціальний тиск діоксиду вуглецю в повітрі, що видихається, в кінці видиху (end tidal CO₂, EtCO₂) або черезшкірний парціальний тиск діоксиду вуглецю (transcutaneous CO₂, TcCO₂)) у стані неспання), а також дослідження під час сну або пневмограма із реєстрацією діоксиду вуглецю, якщо існує навіть найменша підозра на гіповентиляцію. Опубліковані дані та думки експертів підтверджують необхідність дослідження полісомнографії для підтвердження розладів дихання під час сну або дихальної недостатності та потреби використання неінвазивної вентиляції з позитивним тиском (non-invasive positive pressure ventilation, NIV) [6].

Візити в клініку для несидячих пацієнтів з СМА рекомендується початково виконувати кожні 3 місяці.

Коментар робочої групи: На момент написання настанови дослідження сну в Україні доступно на безоплатній основі для дітей до 18 років в НДСЛ «Охматдит». Проведення полісомнографії дорослим наразі не доступно в державних закладах охорони здоров'я на безоплатній основі, також в Україні обмежений доступ до визначення черезшкірно парціального тиску діоксиду вуглецю (transcutaneous CO₂, TcCO₂).

3.2. Терапевтичне втручання

Протягом останнього десятиріччя відбувалася зміна в підході до лікування пульмонологічних проявів СМА: від реактивного підходу, згідно з яким лікування з метою сприяння очистки дихальних шляхів та покращення вентиляції розпочиналося тільки за наявності чітких показань, до упереджувального підходу, що полягає у введенні цих видів терапії на більш ранніх етапах перебігу захворювання [7]. (Рис. 1). Слід залучати фахівця з респіраторної терапії для розпочинання та підтримки допоміжної очистки дихальних шляхів і терапії із забезпечення діапазону дихальних рухів.

3.3. Очистка дихальних шляхів

Як основний вид очистки дихальних шляхів, яким необхідно забезпечити всіх несидячих пацієнтів, слід застосовувати мануальну фізіотерапію грудної клітки в поєднанні з механічною інсуфляцією-екссуфляцією (наприклад, апарати Cough Assist® або VitalCough®) (Таблиця 1). З огляду на важливість інтенсивного лікування респіраторних захворювань [6,8–12] слід превентивно впроваджувати методи очистки дихальних шляхів на основі клінічної оцінки ефективності кашлю або максимальної швидкості видиху при кашлі (який не є стандартним дослідженням у немовлят) [6]. Починаючи застосування апаратів, що допомагають у відкашлюванні, тиск інсуфляції та екссуфляції слід підвищувати поступово до 30–40 см H₂O позитивного або негативного тиску,

відповідно [10], або, замість цього, підвищувати показники до максимального переносимого тиску.

Значний ризик виникнення пневмотораксу при застосуванні допомоги у відкашлюванні відсутній, якщо у пацієнта немає істотного паренхіматозного захворювання легень з обструкцією малих дихальних шляхів і експіраторним закриттям дихальних шляхів. Хоча при застосуванні допомоги у відкашлюванні існує ймовірність розвитку аерофагії та розтягнення шлунка, цей ризик, разом із подальшим ризиком аспірації, можна зменшити шляхом виведення повітря з гастростомічної трубки.

Незважаючи на описи клінічних випадків, які рекомендують застосування механічної інсуфляції або NIV для запобігання деформації грудної стінки [10,13,14], консенсус щодо того, чи завжди така рекомендація є обґрунтованою, і яким чином оптимально її реалізовувати, було досягнуто меншою мірою. (додаткова таблиця S1).

Пероральне відсмоктування за допомогою механічного аспіратора і катетера є критично важливою складовою очистки дихальних шляхів у несидачих пацієнтів. Його слід виконувати у всіх пацієнтів з неефективним відкашлюванням.

Застосування високочастотної осциляції грудної клітки (за допомогою спеціального жилету) не покращує виділення секретів за наявності неефективного відкашлювання.

Коментар робочої групи: Відповідно до інструкції використання апаратів Cough Assist® або VitalCough® початковий тиск інсуфляції та екссуфляції має бути 10-15 см H₂O позитивного або негативного тиску, відповідно.

3.4.Вентиляція

Неінвазивну вентиляцію з позитивним тиском (NIV) слід використовувати у всіх немовлят, які демонструють симптоми [8–10,14,15], а також у несидачих пацієнтів до виникнення ознак дихальної недостатності, щоб бути «готовими» до дихальної недостатності, запобігти/мінімізувати деформацію грудної стінки та полегшити диспное.

Постійний позитивний тиск у дихальних шляхах (continuous positive airway pressure, CPAP) не слід застосовувати для лікування хронічної дихальної недостатності, проте можна з обачністю тимчасово використовувати для підтримки об'єму легень у стані спокою (функціональної залишкової ємності, ФЗЄ) у молодших пацієнтів, для яких неможливо досягти синхронізації з вентилятором у режимі NIV, і в яких немає вираженої гіперкапнії. Це також стосується слабких несидачих пацієнтів. Слід враховувати, що CPAP може викликати втому у пацієнтів з СМА і заважати переходу від постійного застосування.

Наполегливо рекомендується, щоб вибір інтерфейсу і примірку виконував досвідчений медпрацівник, застосовуючи щонайменше два зручних інтерфейси з різними контактними точками на обличчі і початково використовуючи носовий

інтерфейс. Для несидаючих пацієнтів доступні переконливі дані на користь розпочинання NIV з використанням клінічного титрування, приділяючи основну увагу виправленню газообміну та зменшенню роботи дихання.

Трахеостомна вентиляція може застосовуватись у пацієнтів, для яких NIV є недостатньою або неефективною, або якщо немає ефективного інтерфейсу для забезпечення вентиляції. Відповідне рішення має прийматися індивідуально з урахуванням клінічного статусу, прогнозу і якості життя на основі консультацій із сім'єю.

Таблиця 1

Рекомендації щодо пульмонологічного обстеження, терапевтичного втручання і ведення.

	Обстеження	Терапевтичне втручання	Аспекти догляду
Несидячі пацієнти	Фізикальне обстеження Оцінка гіповентиляції (парціальний тиск діоксиду вуглецю в повітрі, що видихається, в кінці видиху, EtCO ₂) Дослідження полісомнографії або пневмограми для всіх симптоматичних пацієнтів, або для визначення потреби розпочинати NIV Клінічна оцінка гастроєзофагеального рефлюксу	Допоміжна очистка дихальних шляхів Пероральне відсмоктування Фізіотерапію/ респіраторну терапію слід розпочинати негайно Мануальна фізіотерапія грудної клітки Інсуфлятор/ексуфлятор для відкашлювання Допоміжна вентиляція з дворівневою NIV у симптоматичних пацієнтів	Обстеження слід виконувати спочатку щонайменше кожні 3 місяці, потім кожні 6 місяців Допоміжна очистка дихальних шляхів з ороназальним відсмоктуванням, фізіотерапія/ респіраторна терапія і допомога у відкашлюванні є критично важливими заходами у всіх несидаючих пацієнтів з неефективним відкашлюванням Вентиляцію слід розпочинати у всіх симптоматичних пацієнтів. Деякі експерти рекомендують застосовувати її до підтвердженої дихальної недостатності, щоб полегшити диспное. Рішення про це слід приймати індивідуально NIV слід розпочинати під час спостереження за пацієнтом у клінічних умовах для забезпечення адекватного газообміну або в рамках полісомнографії. Інтерфейси NIV мають бути забезпечені кваліфікованим фізичним терапевтом, який повинен обрати два інтерфейси з різними контактними точками на шкірі. Не слід застосовувати муколітики протягом тривалого часу

Сидячі пацієнти	Фізикальне обстеження Спірометрія (якщо можливо, залежно від віку та можливості контакту) Полісомнографія або пневмограми для всіх пацієнтів, навіть з мінімальною підозрою на симптоми нічної гіповентиляції Оцінка гастроєзофагеального рефлюксу	Небулізовані бронходилататори у пацієнтів з астмою або з позитивною відповіддю на бронходилататори Стандартна імунізація, палівізумаб протягом 24 місяців, вакцинація від грипу щороку після досягнення 6-місячного віку Допоміжна очистка дихальних шляхів Фізіотерапію/респіраторну терапію слід розпочинати негайно Мануальна фізіотерапія грудної клітки Інсуфлятор/екссуфлятор для відкашлювання Допоміжна вентиляція з дворівневою NIV у симптоматичних пацієнтів	Обстеження слід виконувати кожні 6 місяців Допоміжна очистка дихальних шляхів є критично важливим заходом для всіх пацієнтів з неефективним відкашлюванням Вентиляцію слід розпочинати у всіх симптоматичних пацієнтів. Деякі експерти рекомендують застосовувати її під час гострого респіраторного захворювання, щоб полегшувати секрецію. NIV слід розпочинати в рамках дослідження під час сну або протягом спостереження за пацієнтом в клінічних умовах для забезпечення адекватного газообміну. Інтерфейси NIV мають бути забезпечені кваліфікованим фізичним терапевтом, який повинен обрати два інтерфейси з різними контактними точками на шкірі. Не слід застосовувати муколітики протягом тривалого часу
Ходячі пацієнти	Клінічне обстеження з визначенням ефективності кашлю та ретельною оцінкою наявності ознак нічної гіповентиляції	Небулізовані бронходилататори у пацієнтів з підозрою на астму Стандартна імунізація, щорічна вакцинація від грипу і пневмококів Підтримувальний догляд за потреби Стандартна імунізація, щорічна вакцинація від грипу і пневмококів	За наявності слабкого відкашлювання або рецидивних інфекцій чи підозри на нічну гіповентиляцію слід негайно скерувати до пульмонолога

Коментар робочої групи:

Основні та допоміжні критерії респіраторної недостатності лікарні Грейт-Ормонд-Стріт (Great Ormond Street Hospital Criteria) у Великобританії для прийняття рішення про початок NIV:

Основні критерії:

- виражена гостра респіраторна подія, повторні випадки інфекцій дихальних шляхів
- задишка/диспноє
- документально підтверджена хронічна або гостра дихальна недостатність (може бути підтверджена полісомнографією)

Додаткові критерії:

- Поганий набір ваги, незважаючи на оптимізоване годування

- деформація стінки грудної клітини

Наявність 1 та більше основних критеріїв з або без додаткових критеріїв є показанням для початку NIV. Наявність тільки додаткових критеріїв недостатня для початку NIV. (L Edel et al. A new respiratory scoring system for evaluation of respiratory outcomes in children with spinal muscular atrophy type 1 (SMA1) on SMN enhancing drugs *Neuromuscular Disorders* 31 (2021) 300–309).

Відповідно до керівництва Американської академії медицини сну (American Academy of Sleep Medicine, AASM), нічна гіперкапінія встановлюється з допомогою черезшкірної капнографії при $PtcCO_2 > 55$ мм рт.ст. для $> 25\%$ загального часу сну протягом ≥ 10 хвилин. Згідно з визначенням Американської колегії спеціалістів у галузі торакальної медицини (American College of Chest Physicians, ACCP) суттєвою гіпоксією вважається $tcSpO_2 < 88\%$ протягом > 5 послідовних хвилин запису часу сну. Денну гіперкапінію діагностують у випадках, коли $PaCO_2$, оцінений за допомогою денної проби артеріальної крові у стані спокою перевищує 45 мм рт.ст. Черезшкірна капнографія має більш високу точність порівняно з аналізом газів крові.

NIV слід розпочинати під час клінічного спостереження за пацієнтом для адекватного газообміну або під час дослідження сну. Під час використання пристроїв рекомендується, щоб досвідчений спеціаліст підбирав та налаштовував інтерфейс.

Вимірювання приступу кашлю (пік кашльової швидкості/PCF) слід проводити як стандартне обстеження навіть у маленьких дітей, як тільки є достатня співпраця. Полісомнографію слід проводити кожні шість місяців. Респіраторна терапія, послідовне управління секрецією та механічний помічник від кашлю (Cough Assist) є заходами для покращення вентиляції. Метою нервово-м'язової вентиляції має бути своєчасне забезпечення неінвазивної нічної вентиляції легень до появи клінічних симптомів (наприклад, втрата апетиту, посилення респіраторних інфекцій, нічна пітливість, дистрофія).

До досягнення зрілого віку зазвичай присутня форма вентиляції (неінвазивна або інвазивна). Детальний огляд ситуації з вентиляцією, в тому числі нічною.

Капнометрію, якщо можливо, посилення кашлю або надання Cough-Assist слід проводити під час кожного звернення. Необхідно задокументувати кількість легеневих інфекцій і використання антибактеріальних засобів.

Оптимізацію параметрів вентиляції або посилення форми вентиляції необхідно ретельно обмірковувати з лікуючим фахівцем з нервово-м'язової вентиляції легень і, якщо необхідно, з пульмонологом і пацієнтом/сім'єю.

3.5. Лікарські засоби

Якщо є підозра на астму, має бути забезпечена наявність небулізованих бронходилататорів. Не слід довгостроково застосовувати небулізовані муколітики, 3% або 7% гіпертонічний розчин натрію хлориду або дорназу альфа, оскільки дані, які б обґрунтовували застосування цих засобів, відсутні. Крім того,

якщо 3% або 7% розчин натрію хлориду використовується за межами терапевтичної потреби, це може знизити нормальну в'язкість секреції, збільшуючи таким чином навантаження секреції.

Глікопіронію бромід слід застосовувати для лікування гіперсалівації з великою обережністю, щоб регулювати дозу для досягнення належного ефекту та уникати надмірного висихання виділень, що може сприяти розвитку слизових пробок. Не було єдиної думки щодо ін'єкцій ботулінічного токсину в слині залози чи інших методів зменшення вироблення ротового секрету. Палівізумаб слід вводити під час сезону респіраторно-синцитіального вірусу (далі – РСВ), що визначається регіональною активністю РСВ протягом перших 24 місяців життя, а вакцинацію проти грипу слід проводити щороку після досягнення 6-місячного віку. Слід виконувати обстеження щодо наявності гастроезофагеального рефлюксу і проводити відповідне лікування.

***Коментар робочої групи:** на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб палівізумаб в Україні не зареєстрований.*

4. Сидячі пацієнти

4.1. Обстеження

Основну увагу при виконанні клінічної оцінки слід приділити фізикальному обстеженню разом з клінічною оцінкою функції відкашлювання. Для сидячих і стоячих пацієнтів було досягнуто консенсусу, що всі пацієнти, здатні виконати спірометрію, повинні виконувати її під час кожного візиту.

Однозначного консенсусу щодо показника максимальної швидкості видиху при кашлі або часу виконання дослідження під час сну при догляді за сидячими пацієнтами досягнуто не було. Тим не менш, полісомнографію з капнографією слід завжди виконувати у симптоматичних пацієнтів або за наявності навіть найменшої підозри на нічну гіповентиляцію, щоб визначити, чи у пацієнта є нічні розлади дихання або дихальна недостатність і чи потрібно застосовувати у нього дворівневу NIV [6].

Для сидячих пацієнтів візити в клініку рекомендується виконувати кожні 6 місяців.

5. Терапевтичне втручання

5.1. Очистка дихальних шляхів

Виконання мануальної фізіотерапії грудної клітки в поєднанні з механічною інсуфляцією/екссуфляцією (наприклад, Cough Assist® або VitalCough®) слід виконувати у всіх пацієнтів з неефективним відкашлюванням. Такі заходи слід упереджувально застосовувати у пацієнтів на основі клінічної оцінки ефективності відкашлювання або вимірювання максимальної швидкості видиху при кашлі [6]. Питання налаштувань схожі з підходами, описаними для несидячих пацієнтів.

5.2. Вентиляція

Як і у несидаючих пацієнтів, неінвазивну вентиляцію з позитивним тиском (NIV) слід виконувати у всіх симптоматичних пацієнтів [8–10,14,15]. Найкращий підхід визначається індивідуально на основі потреб пацієнта і якості життя. Дослідження під час сну слід використовувати для визначення того, коли у пацієнта виникають нічні розлади дихання або дихальна недостатність, що вимагають застосування дворівневої NIV і титрування налаштувань [6]. (Рис. 1)



Рис. 1 Респіраторний клінічний алгоритм.

(REM — швидкий рух очних яблук (rapid eye movements); NREM — не-REM; ФЖЄЛ — форсована життєва ємність легень)

Як і у випадку несидаючих пацієнтів, постійний позитивний тиск у дихальних шляхах (CPAP), за рідкими винятками, використовувати не слід.

Потреба трахеотомної вентиляції виникає рідше, ніж у несидаючих пацієнтів, проте у деяких слабких сидючих пацієнтів дворівнева NIV може бути недостатньою або неефективною. Як і у випадку несидаючих пацієнтів, це рішення має прийматися з урахуванням клінічного статусу і на основі консультацій із сім'єю та пацієнтом, якщо він досяг відповідного віку.

Коментар робочої групи: Слід 1 раз на рік (або за потреби) вимірювати форсовану життєву ємність легень сидючих, а також піковий об'єм видиху і кількість легеневої інфекцій в інтервалі 6-12 місяців. Полісомнографічне обстеження слід проводити регулярно (1 раз на рік).

За O. Mayer et al., Children's Hospital of Philadelphia PICU Clinical Pathway for Spinal Muscular Atrophy (SMA) Patient Admitted with Acute Respiratory Failure. Revised: May 2021 (<https://www.chop.edu/clinical-pathway/spinal-muscular-atrophy->

[sma-acute-respiratory-failure-clinical-pathway](#)) екстубація пацієнтів зі СМА проводиться за таких умов:

- Нормальна температура тіла
- Пацієнт не вимагає додаткового кисню ($SpO_2 \geq 92\%$)
- Рентген грудної клітини показує відсутність ателектазу або інфільтратів
- Прийом седативних препаратів припинений 24 години назад
- Необхідність відсмоктування мокротиння з дихальних шляхів близька до межі норми.

Зазвичай екстубують з переходом на НІВЛ (без або з мінімальним O_2), в режимі BiPAP (IPAP 12-20 см вод. ст., EPAP 3-6 см вод. ст.); якщо частота спонтанного дихання низька, то режим спонтанного синхронізованого дихання (Spontaneous / Timed) з гарантованою мінімальною частотою дихання (backup rate) та орієнтуються на дані оксиметрії як feedback.

Відповідно до Spinal Muscular Atrophy (SMA) with Acute Respiratory Failure Clinical Pathway PICU дії пов'язані з екстубацією.

Послідовність	Рекомендації	Додаткові заходи
Заходи перед екстубацією	Провести транкутанний моніторинг ($TcCO_2$) для підготовки до екстубації	$TcCO_2$ слід використовувати для спрямування вентиляції під час коригування параметрів НІВ
Відразу після видалення ендотрахеальної трубки	Екстубувати для постійної назальної вентиляції без додаткового O_2, наприклад, НІВ з налаштуваннями: ІПТДШ: 12-24 см H_2O ЕПТДШ 3-8 см H_2O, використовуючи режим спонтанного часу (C/Ч) зі швидкістю, яка відповідає частоті дихання пацієнта Дельта Р: щонайменше 10 Провести оцінку стану пацієнта та <u>почати очищення першої лінії</u> (ФГК, MI-E, Q2 під час відсмоктування за необхідності) Використовувати SpO_2 в якості рекомендації для використання MI-E та інших методів очищення секрету – відлучати, поки F_iO_2 не повернеться до 0,21.	НІВ ІПТДШ: встановлювати тиск, достатньо високий, щоб побачити видимий підйом грудної клітки ЕПТДШ: встановити на мінімально можливому рівні для полегшення пасивного видиху. Між ІПТДШ / ЕПТДШ має бути дельта не менше 10 см H_2O. Параметри індивідуалізовані для досягнення адекватного розширення стінки грудної клітки та введення повітря, $SpO_2 >$ 92% у повітрі приміщення, нормальний або початковий рівень pCO_2, поліпшена робота дихання та початкова ЧДР пацієнта Режим: ST (якщо пацієнт не отримує підтримувальне лікування вдома на іншому режимі вентиляції) зі встановленою швидкістю Параметри ІПТДШ/ЕПТДШ не слід знижувати, доки рівень F_iO_2 пацієнта не повернеться до

<i>Послідовність</i>	<i>Рекомендації</i>	<i>Додаткові заходи</i>
		0,21. Інтерфейс Використовувати назальну маску або вихідний інтерфейс MI-E Використовувати стільки разів, скільки потрібно для виведення секрету з нижніх дихальних шляхів. Використовувати, якщо $SpO_2 < 92\%$ Можливо, потрібно проводити часто, щоб допомогти очистити слиз трахеї та запобігти ателектазу від дистального руху секрету Постуральний дренаж Розглянути необхідність переведення пацієнта у положення Тренделенбурга на 15 хвилин, а потім повторне застосування MI-E (Допомога відкашлюванню) і відсмоктувати, якщо ФГК і MI-E (Допомога відкашлюванню) не ефективні.
Гострі десатурації SpO_2	Якщо SpO_2 різко падає до $<92\%$: Виконати MI-E Оцінити, чи потрібно пацієнту додаткове лікування Якщо пацієнт знаходиться у повітрі приміщення, а SpO_2 залишається $\leq 92\%$: продовжувати MI-E (Допомога відкашлюванню) Q2 за необхідності. Якщо пацієнт перебуває на кисневій терапії, продовжувати Q2 MI-E (Допомога відкашлюванню) за необхідності.	Уникати/мінімізувати використання додаткового кисню Додатковий O_2 вказує на невідповідність V/Q та необхідність подальшого очищення дихальних шляхів Медсестра повинна звернутися до спеціаліста з респіраторної терапії у разі будь-якого підвищення F_iO_2.
Після стабілізації у повітрі приміщення	Режим очищення дихальних шляхів, коли секреція дихальних шляхів знижується, працюючи за графіком Q6 або менше. Починати пробну НІВ (у повітрі приміщенні)	Мета - нічна підтримка до тих пір, поки хвороба не мине або до досягнення попереднього стану пацієнта. Для пацієнтів на постійній вентиляції: Відлучення до F_iO_2 0,21 або до підтримки початкового стану на

<i>Послідовність</i>	<i>Рекомендації</i>	<i>Додаткові заходи</i>
		основі переносимості, підтримуючи рівень $SpO_2 \geq 94\%$ і нормальний або початковий рівень CO_2

5.3. Лікарські засоби

Якщо є виражена підозра на астму або явне клінічне покращення після застосування, має бути забезпечена наявність небулізованих бронходилататорів. Не слід застосовувати небулізовані муколітики протягом тривалого часу. Щорічну імунізацію від грипу і пневмококів слід здійснювати згідно зі стандартними педіатричними рекомендаціями для пацієнтів з хронічними нейром'язовими розладами.

6. Ходячі пацієнти

6.1. Обстеження

Легенева функція більшості ходячих пацієнтів з СМА типу 3 є в межах норми, із незначним погіршенням протягом 4-річного періоду за результатами одного дослідження природного перебігу хвороби [5,16]. Тим не менш, клінічне обстеження цих пацієнтів має включати ретельну оцінку ефективності відкашлювання при інфекції верхніх дихальних шляхів та пошук будь-яких симптомів апное під час сну або гіповентиляції (хропіння, пробудження, ранковий головний біль, сонливість у денний час). Наявність будь-яких із цих проблем має бути основою для обстеження у пульмонолога з розглядом доцільності виконання дослідження функції зовнішнього дихання і полісомнографії. Також важливим є обстеження перед оперативним втручанням.

6.2. Терапевтичне втручання

Для ходячих пацієнтів зі СМА упереджувальні терапевтичні заходи не показані. Підтримувальний догляд слід забезпечувати за наявності конкретних проблем, виявлених під час клінічного обстеження. Імунізація виконується таким самим чином, як для сидячих пацієнтів.

6.3. Догляд в умовах інтенсивної терапії

Інтенсивна терапія дітей і дорослих зі СМА ґрунтується на суворих вимогах до респіраторного і багатопрофільного догляду, рекомендованого для амбулаторного лікування пацієнтів. Пацієнти зі СМА особливо вразливі до гострої респіраторної декомпенсації, пов'язаної з позалікарняними інфекціями, аспірацією та порушенням виділення секретів [1,17,18]. Під час хвороби часто погіршується вихідна дифузна слабкість м'язів. Пов'язане збільшення метаболічних потреб з невідчувальними втратами рідини викликають потребу у додатковому розгляді забезпечення відповідного харчування та уникнення лікувального голодування [19–21]. Потреба у невідкладній госпіталізації може

виникати у пацієнтів зі СМА, у яких розвиваються звичайні захворювання (наприклад, вірусна респіраторна інфекція, гастроентерит зі зневодненням, а також апендицит, серед інших гострих процесів), виникає непередбачена потреба у лікуванні перелому кісток, прийому пологів у жінок зі СМА, а також планові хірургічні процедури (наприклад, встановлення гастростомічної трубки, остеотомія стегна і встановлення хребтового інструментарію, разом з іншими превентивними стратегіями, підтримувальними терапевтичними заходами або симптоматичним лікуванням). Слід ретельно обмірковувати рішення про місце госпіталізації пацієнта — в первинному спеціалізованому лікувальному закладі з нейро м'язових розладів або в іншому закладі — а також щодо плановості чи позаплановості госпіталізації (таблиця 2). Наведені нижче міркування стосуються переважно несидячих і сидячих пацієнтів, проте деякі аспекти також можуть стосуватися слабких ходячих пацієнтів дитячого і дорослого віку зі СМА типу 3, у яких часто спостерігається певне порушення дихальної функції або проблеми з харчуванням, і які наражені на підвищений ризик під час гострого захворювання (додаткова таблиця S2).

6.4.Обстеження і догляд у разі гострого захворювання в домашніх умовах

Слід розробити індивідуалізовані плани упереджувального догляду, які мають включати вимірювання основних показників життєдіяльності (наприклад, киснева десатурація і тахікардія) і характеристику симптомів, а також вказівки щодо посилення заходів із догляду з конкретними рекомендаціями щодо очистки дихальних шляхів, вентиляції, харчування, відновлення втрати рідини, застосування антибактеріальних засобів та переліку контактних осіб у разі виникнення невідкладних ситуацій (Таблиця 2).

Індивідуалізовані протоколи слід створювати на основі місцевих ресурсів, послуг невідкладної медичної допомоги та можливостей лікувальних закладів забезпечувати догляд дітей і дорослих зі СМА та іншими нейро м'язовими розладами.

За можливості сім'ї слід забезпечити домашніми технологіями для моніторингу функції дихання та надання відповідної допомоги, такої як підтримувальне виділення секретів, дворівнева NIV тощо з метою запобігання госпіталізації та оптимізації статусу до звернення в лікувальний заклад. Таке обладнання, якщо воно доступне, має використовуватися сім'єю під час транспортування пацієнта.

В рамках профілактичного догляду обговорення з сім'ями можливостей хронічного та гострого респіраторного догляду слід виконувати на ранніх етапах перебігу захворювання; спільно із сім'єю слід підготувати письмові інструкції щодо реанімаційних заходів для медпрацівників, які будуть залучені до транспортування пацієнта або надання йому допомоги у відділенні інтенсивної терапії. Схожим чином, у сім'ї має бути список медичних потреб і перелік медичних працівників, які спеціалізуються у нейро м'язових розладах, у тому числі фахівців з пульмонології/респірології.

Критерії для звернення у відділення невідкладної допомоги мають включати

ступінь тяжкості гострих клінічних проявів і симптомів у відношенні до можливостей та обмежень домашніх технологій догляду та осіб, які забезпечують домашній догляд.

Таблиця 2

Завдання інтенсивної терапії, стратегії терапевтичного втручання та рекомендації щодо догляду: догляд у домашніх умовах і транспортування

Домашні умови	Слід розробити індивідуалізовані плани упереджувального догляду, що мають включати такі аспекти: 6.1.1. очистка дихальних шляхів, 6.1.2. вентиляція, 6.1.3. харчування, 6.1.4. відновлення втрати рідини, 6.1.5. застосування антибактеріальних засобів, 6.1.6. контактні особи у разі виникнення невідкладних ситуацій	З метою запобігання госпіталізації та оптимізації статусу до звернення в лікувальний заклад слід забезпечити підтримувальне виділення секретів, дворівневу NIV та постачання кисню Слід заздалегідь інформувати місцеві служби невідкладної допомоги про індивідуальні потреби пацієнта.
	Загальне обстеження та оцінка ознак і симптомів	Незалежно від показання для госпіталізації найвищим пріоритетом має бути респіраторне обстеження і респіраторна підтримка
	Критерії/порогові значення для звернення у відділення невідкладної допомоги	Критерії мають включати ступінь тяжкості клінічних ознак і симптомів у відношенні до можливостей осіб, що забезпечують домашній догляд, а також обмежень домашніх технологій (догляду і моніторингу)
	Інформація для служби невідкладної допомоги і медпрацівників, які забезпечують інтенсивну терапію	У сімей мають бути в наявності стислий огляд медичних потреб, перелік закладів первинної медичної допомоги, протоколи медичного догляду, а також письмові інструкції щодо реанімаційних заходів.
Транспортування в місцеві служби оперативного реагування	Місцеві служби оперативного реагування	Служба невідкладної допомоги має бути укомплектована працівниками, кваліфікованими для надання інтенсивної терапії з підтримки серцевої діяльності за розширеним протоколом на долікарняному етапі або рівноцінних заходів, які також здатні забезпечити неінвазивну і транстрахеальну вентиляцію для осіб із захворюванням типу I і II.
	Спосіб транспортування	Спосіб транспортування від дому до закладу інтенсивної терапії визначається індивідуально
	Направлення з приймального відділення	Рішення про звернення в найближчий заклад слід приймати на основі ступеня тяжкості захворювання, відстані до високоспеціалізованого закладу, наявності транспортної бригади для перевезення дітей, міркувань щодо довкілля та завдань медичного догляду.
	Лікувальний заклад	Дітей і молодих людей зі СМА типу I або II слід госпіталізувати у високоспеціалізований заклад, незалежно від того, чи ця госпіталізація є плановою або невідкладною.

	Персональне медичне обладнання під час транспортування	Під час транспортування сім'ї слід використовувати домашнє обладнання (наприклад, NIV, пристрій для допомоги у відкашлюванні, маски-інтерфейси, аспіраційний апарат, оксиметр, гастростомічні адаптери).
(NIV — неінвазивна вентиляція (дворівневий позитивний тиск у дихальних шляхах, не постійний позитивний тиск у дихальних шляхах); СМА — спінальна м'язова атрофія).		

6.5. Міркування щодо транспортування від дому до лікувального закладу та обстеження у відділенні невідкладної допомоги

Розглядаючи можливість госпіталізації, слід враховувати тип лікувального закладу або рівень медичного догляду, ступінь тяжкості захворювання, а також завдання медичного догляду, в тому числі потреба реалізації протоколів респіраторної терапії, харчування і відновлення втрати рідини. Несидячих і сидячих пацієнтів слід направляти у високоспеціалізовані заклади із досвідом лікування СМА. Рішення про звернення в найближчий заклад слід приймати на основі завдань медичного догляду, відстані до високоспеціалізованого закладу, наявності транспортної бригади для перевезення дітей та інших аспектів, таких як міркування щодо довкілля.

Критично важливим під час інтенсивної терапії є залучення бригади, що спеціалізується у нейроім'язових розладах.

Служба невідкладної допомоги має бути укомплектована спеціалістами, кваліфікованими для забезпечення вентиляції та підтримки серцевої і дихальної діяльності на найбільш адекватному рівні.

Спосіб транспортування від дому до закладу інтенсивної терапії визначається індивідуально із залученням бригади, що спеціалізується у нейроім'язових розладах.

6.6. Міркування щодо можливостей медичного центру/лікувального закладу

Найвищим пріоритетом має бути респіраторне обстеження і респіраторна підтримка [22–25] (таблиця 3). Медичний догляд має включати упереджувальні заходи, в тому числі оптимізацію респіраторної підтримки за допомогою дворівневого позитивного тиску в дихальних шляхах (тобто NIV, а не CPAP) із резервною частотою дихальних рухів (що забезпечується шляхом неінвазивних методів, трахеостомії або ендотрахеальної трубки) та підтримувальним виділенням секретів перед постачанням кисню на основі емпіричних показань.

Постачання кисню не слід здійснювати на основі емпіричних показань, якщо не забезпечено NIV або немає моніторингу газообміну діоксиду вуглецю. Постачання кисню не слід припиняти, а скорочувати до мінімального показника перед екстубацією, а також не застосовувати замість вентиляції з позитивним тиском.

Для допомоги в реалізації протоколу інтенсивної терапії слід залучати багатопрофільну бригаду (фахівці з нейроім'язових і респіраторних розладів), із залученням лікаря, як правило, невролога або дитячого невролога, якому відомо

про перебіг захворювання та потенційні проблеми [26,27]. Слід також залучати сім'ю [28,29].

Таблиця 3

Завдання інтенсивної терапії, стратегії терапевтичного втручання та рекомендації щодо догляду: Лікувальний заклад; седація/анестезія.

Лікувальний заклад	Завдання медичного догляду	Завдання медичного догляду, в тому числі необхідність аспірації, довіреність на прийняття медичних рішень (при досягненні відповідного віку), показання та роль трахеостомічних трубок та інших видів втручання слід визначати до настання потреби в інтенсивній терапії. Якщо цього не зроблено, слід залучити консультантів для координації обговорень з бригадою інтенсивної терапії та сім'єю. Постачання кисню не слід здійснювати на основі емпіричних показань, якщо не забезпечено дворівневої NIV.
	Протоколи респіраторного догляду	Слід реалізовувати ранні та інтенсивні протоколи респіраторного догляду. Основну увагу слід приділяти упереджувальним заходам, неінвазивному підтримувальному використанню позитивного тиску та підтримувальному виділенню секретів, перш ніж застосовувати постачання кисню на основі емпіричних показань.
	Підтримувальне виділення секретів	Підтримувальне виділення секретів має бути пріоритетом під час гострих респіраторних захворювань.
	Респіраторна підтримка у відділенні невідкладної допомоги	Неінвазивну респіраторну підтримку слід впроваджувати на ранніх етапах.
	Роль консультантів	Працівники відділення невідкладної допомоги мають звернутися до консультантів (наприклад, фахівців з нейроім'язових або респіраторних розладів) по підтримку в реалізації протоколів інтенсивної терапії.
	Ендотрахеальна інтубація	Порогові значення для ендотрахеальної інтубації слід визначити відразу при поступленні пацієнта. Слід взяти до уваги можливість порушення прохідності дихальних шляхів на основі контрактур нижньої щелепи, обмеженої рухливості шиї, позиційних обмежень та інших факторів.
	Критерії екстубації	Якщо на рентгенограмі наявне ущільнення легені, перед екстубацією слід виконати повторне розширення. Після екстубації слід застосовувати NIV як перехідний допоміжний захід. Постачання кисню слід скорочувати до мінімального показника перед екстубацією, а також не застосовувати замість вентиляції з позитивним тиском.
Седація та анестезія	Оцінка до застосування седації/анестезії	Седацію та анестезію слід надавати у високоспеціалізованому лікувальному закладі, обізнаному щодо лікування пацієнтів зі СМА. Перед седацією або загальною анестезією слід провести консультації з фахівцями з респіраторної терапії, консультантами та анестезіологом, обізнаним щодо СМА. Слід обговорити можливості інвазивної та неінвазивної підтримки дихальних шляхів.
	Обстеження перед анестезією	Під час інтеркурентного захворювання у пацієнтів зі СМА усіх типів слід розглядати низьких поріг для відстрочення елективної/неекстреної седації/анестезії. До обстежень перед анестезією можна включити кардіологічне обстеження, полісомнограми та оцінку харчування. Респіраторну підтримку (а саме NIV і допомогу

		у відкашлюванні) можна впроваджувати до седації та анестезії для оптимізації допроцедурного стану і з метою десенсибілізації.
	Седація/анестезія	Слід розглянути можливість моніторингу. Моніторинг має включати капнографію.
	Догляд після седації та анестезії	Інтенсивні заходи із виділення секретії (допомога у відкашлюванні при інтубації та екстубації) мають бути невід'ємною частиною догляду після анестезії. Слід уникати надмірного постачання кисню замість позитивного тиску та екстубації до NIV.
	Знеболення	У рамках стандартного післяпроцедурного догляду слід розглянути застосування анальгетиків на основі опіатів. Для всіх типів СМА можна розглянути можливість застосування місцевого знеболення.
(NIV — неінвазивна вентиляція (дворівневий позитивний тиск у дихальних шляхах, не постійний позитивний тиск у дихальних шляхах); СМА — спінальна м'язова атрофія).		

Як зазначено в розділі про лікувальне харчування, під час гострого захворювання слід уникати перебування без годування, щоб запобігати таким порушенням, як метаболічний ацидоз, гіпер- і гіпоглікемія та порушення метаболізму жирних кислот [20,21,30–32]. Достатнє споживання рідини і забезпечення електролітного балансу є обов'язковими.

При пероральному годуванні слабкої дитини під час хвороби слід вживати заходи безпеки для запобігання ризику аспірації.

Критерії встановлення порогових значень для ендотрахеальної інтубації слід визначити з урахуванням декількох факторів, у тому числі обмеженої рухливості шиї і нижньої щелепи, позиційних обмежень та побажань пацієнта і сім'ї.

Слід визначити критерії екстубації та деталі процедури (див. додаткову Таблицю S3).

Переконливі докази на підтримку емпіричного застосування антибіотиків або відновлення об'єму циркулюючої крові (окрім лікування сепсису в загальній популяції) під час гострого захворювання або при виконанні аналізів на віруси чи інших діагностичних заходів відсутні. Розглядаючи ці питання, медичному персоналу слід взяти до уваги показники пацієнта при поступленні, наявність постійних пристроїв та історію нещодавніх хірургічних втручань, а також історію періодичного застосування антибіотиків.

Вдосконалити інші аспекти допомоги, такі як догляд за шкірою або контроль ризику перелому кісток, можна шляхом поєднання фізичної терапії та ерготерапії, психосоціальної підтримки, послуг логопеда, паліативної допомоги та консультацій з ендокринологом.

6.7. Виписка з лікувального закладу

Планування виписки слід розпочати невдовзі після поступлення пацієнта з метою визначити завдання з пацієнтом і сім'єю, персоналом стаціонару та лікарями первинної медичної допомоги. При плануванні слід розглянути такі питання, як порогові значення для виписки, потреба вдосконалення амбулаторних послуг, догляд в рамках подальшого спостереження та показання

для невідкладної повторної госпіталізації. Порогове значення для виписки на основі стану пацієнта залежатиме від впевненості і навичок членів сім'ї та медпрацівників, які забезпечують амбулаторний догляд.

6.8.Допроцедурне обстеження [33], анестезія/седація [34,35] та знеболення

До обстежень перед анестезією можна включити полісомнограми та оцінку харчування. Кардіологічне обстеження не рекомендується, за винятком наявності загрози дисфункції серця у старших осіб або захворювань, не пов'язаних зі СМА. Слід взяти до уваги можливість порушення прохідності дихальних шляхів на основі контрактур нижньої щелепи, обмеженої рухливості шиї, позиційних обмежень та інших факторів. Під час інтеркурентного захворювання у пацієнтів зі СМА усіх типів слід розглядати низький поріг для відстрочення елективної/неекстреної седації/анестезії. У рамках стандартного післяпроцедурного догляду слід розглянути застосування анальгетиків на основі опіатів з урахуванням необхідності забезпечити відповідну NIV та допомогу у відкашлюванні.

Для всіх типів СМА можна розглянути можливість застосування місцевого знеболення, що може дозволити застосування меншого обсягу системних знеболювальних засобів із подальшим впливом на активність дихального центру і перистальтику кишечника. Розглядаючи можливість встановлення епідурального катетера на фоні наявного сколіозу слід обов'язково взяти до уваги практичні міркування. До заходів моніторингу під час процедурної седації та анестезії слід включити капнографію як додаток до оксиметрії, оскільки слід уникати апноїної чи гіпопноїної оксигенації.

Іноваційні засоби етіопатогенетичної терапії СМА

Додаткові рекомендації, що не розглядалися під час дельфійських сесій, включають застосування новітніх генонаправлених видів терапії та інших втручань для лікування СМА. Наприклад, застосування багатократних інтратекальних видів медикаментозної терапії, таких як нещодавно затверджені антисмислові олігонуклеотиди, вимагатиме ретельного планування безпечного медичного догляду, відповідного стадії розвитку, у тому числі процедурну седацію, інтервенційну рентгенографію та потенційні ортопедичні міркування. Терапія вірусними векторами та іншими засобами, що модифікують перебіг хвороби і симптомів, також може вимагати істотної підтримки в рамках інтенсивної терапії. Усвідомлення того, що природний перебіг цього захворювання та його відомих фенотипів буде змінено, має підштовхнути всіх медпрацівників (які забезпечують інтенсивну терапію, хронічний догляд, госпіталізацію або догляд за місцем проживання) до участі в інформованому обговоренні та пристосуванні механізмів інтенсивної терапії.

7. Медикаментозне лікування, харчові добавки та щеплення

До недавнього часу жодне медикаментозне лікування не довело здатності

впливати на перебіг захворювання СМА. Кокранівський огляд, опублікований у 2012 році, повідомив про шість рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень лікування СМА з використанням креатину, фенілбутирату, габапентину, тиреотропін-рилізінг-гормону, гідроксисечовини та комбінованої терапії вальпроатом і ацетил-L-карнітином [36,37]. Жодне з цих досліджень не виявило статистично значущого впливу на показники результатів в учасників із СМА типів 2 і 3. Інші повідомляли про використання інших можливих терапевтичних підходів, таких як альбутерол, бета-адренергічний агоніст, який показав багатообіцяючі функціональні покращення у відкритих дослідженнях [38,39].

Незважаючи на відсутність доказів у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях, деякі з цих препаратів, особливо альбутерол, часто використовуються в деяких країнах у клінічній практиці в сидячих і амбулаторних пацієнтів.

Антибіотики або ліки/добавки для здоров'я кісток, такі як вітамін D, кальцій і бісфосфонат, або ліки від гастроезофагеального рефлюксу, були рекомендовані за винятком вітаміну D, який рідко використовувався з профілактичною метою і в основному використовувався за потреби/дефіциту. Вони обговорюються в розділах, присвячених здоров'ю кісток і харчуванню.

Наполегливо рекомендуються щорічні імунізації від грипу і пневмококів, про що йдеться в розділі з пульмонологічного лікування. На момент завершення консенсусного процесу для жодного з препаратів, що вивчаються в клінічних випробуваннях, не було завершено реєстраційного процесу, і жоден з них не був доступним на ринку. Препарат нусінерсен, антисмисловий олігонуклеотид, для якого завершено клінічні випробування фази 3 за участі пацієнтів зі СМА типу 1 і 2 [3,40,41], нещодавно був затверджений як Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США, так і Європейським агентством з лікарських засобів у ЄС для лікування СМА всіх типів, і доступний на ринку в декількох країнах. Хоча перші клінічні результати, про які повідомляють пацієнти і родини, є надзвичайно позитивними, з огляду на необхідність інтратекального введення нусінерсену вимагається наявність відповідної інфраструктури в лікувальних закладах, яка необхідна для надійного введення та постпроцедурного моніторингу. Крім того, через вартість лікарського засобу згода на довгострокове покриття з боку страхових компаній залишається непевною.

Для препарату олесоксим, нейропротекторного засобу, було завершено випробування фази 3 за участі пацієнтів зі СМА типу 2 і 3, проте основна кінцева точка досягнута не була. Вторинні кінцеві точки та результати аналізів чутливості вказують на те, що олесоксим може підтримувати моторну функцію у пацієнтів зі СМА [42]. У клінічних випробуваннях також вивчаються інші підходи, такі як низькомолекулярні засоби для підвищення рівня білка SMN або заміна гена *SMN1* з використанням вірусного вектора, демонструючи обнадійливі попередні результати [43], тому імовірно, що протягом наступних декількох років сценарій буде швидко змінюватися.

Коментар робочої групи: В світі вже зареєстровано 3 етіопатогенетичні засоби для лікування СМА – нусінерсен, рисдиплам, онасемноген абепарвовек. В Україні зареєстровано 2 лікарські засоби для етіопатогенетичного лікування СМА рисдиплам та нусінерсен. Ефективність та безпека цих препаратів доведена у міжнародних багатоцентрових дослідженнях. Вони забезпечують значне покращення виживаності, дихальної та рухової функції та якості життя. Лікарський засіб олесоксим на момент розробки клінічної настанови в Україні не зареєстрований. Міжнародна непатентована назва лікарського засобу альбутерол – сальбутамол.

Рисдиплам. Цей препарат є модифікатором сплайсингу попередника матричної РНК (пре-мРНК) гена виживання мотонейронів 2 (SMN2), рисдиплам коригує сплайсинг SMN2, змінюючи баланс з виключення екзону 7 на включення екзону 7 в транскрипт мРНК, у результаті чого збільшується вироблення функціонального та стабільного білка SMN. Таким чином, рисдиплам модифікує перебіг СМА завдяки підвищенню та утриманню функціонального рівня білка SMN. Препарат приймається перорально.

Нусінерсен є антисмисловим олігонуклеотидом (АСО), який збільшує частку транскриптів матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) з включенням екзона 7 гена виживаності мотонейронів 2 (SMN2), зв'язуючись з інтронним сайленсером сплайсингу (intronic splice silencing site — ISS-NI), розташованим в інтроні 7 попередника матричної рибонуклеїнової кислоти (пре-мРНК) гена SMN2. Зв'язуючись з ним, АСО витісняє фактори сплайсингу, які в нормі пригнічують його. Витіснення цих факторів призводить до збереження екзона 7 в мРНК SMN2, а отже, після синтезу мРНК SMN2 може відбуватися її трансляція в білок SMN з повною довжиною ланцюга. Нусінерсен вводиться інтратекально (за процедурою люмбальної пункції) та в інструкції містить попередження щодо використання у немовлят та пацієнтів із сколіозом, пацієнтів з порушенням функції нирок, тромбоцитопенією та порушенням згортання крові.

Препарат **онасемноген абепарвівек** на момент розробки настанови в Україні не зареєстровано. Онасемноген абепарвівек - це генотерапевтичний препарат, призначений для введення функціональної копії гена виживання моторних нейронів 1 (SMN1) у трансдуковані клітини для усунення моногенної першопричини спінальної м'язової атрофії. Очікується, що завдяки впровадженню в моторні нейрони альтернативного джерела експресії білка SMN, препарат забезпечить виживання і коректне функціонування трансдукованих моторних нейронів. Онасемноген абепарвівек являє собою рекомбінантний аденоасоційований вірус, що не реплікується, і використовує капсид аденоасоційованого вірусу серотипу 9 (AAV9) для доставки стабільного, повністю функціонального трансгена людського SMN. Встановлено, що капсид AAV9 здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр і трансдукувати моторні нейрони. Ген SMN1, що міститься в онасемноген абепарвівеку, призначений для того, щоб персистувати в ядрі трансдукованих клітин у вигляді

епісомальної ДНК, очікується, що він буде стабільно експресуватися протягом тривалого часу в постмітотичних клітинах. Рідкісні випадки інтеграції вірусного вектора в ДНК людини можливі при використанні рекомбінантного AAV. Здатність вірусу AAV9 викликати захворювання у людини невідома. При застосуванні онасемногену абепарвівеку можуть виникати важкі гострі ураження печінки.

Варто зазначити, що етіопатогенетична терапія має бути розпочата якомога раніше після встановлення діагнозу. Рішення щодо лікарського засобу та способу його введення має прийматись спеціалістами референтного центру за напрямком сумісно з пацієнтом та його представниками.

Відповідно до *European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy* від 2024 року (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379824000874>) через відсутність переконливих опублікованих доказів переваги комбінації двох методів лікування, що модифікують захворювання (наприклад, генної терапії та нусінерсену; або генної терапії та рисдипламу), комбінована терапія на даний момент не рекомендується та потребує подальшого вивчення.

Проте, на думку українських спеціалістів з нервово-м'язових захворювань з посиланням на практичний досвід використання хворобомодифікуючої терапії, у пацієнтів з доведеною неефективністю генної терапії та прогресуванням захворювання всеж варто розглянути комбінацію двох методів лікування. Оцінку ефективності варто проводити кожні 6 місяців та рішення приймається консенсусно представниками референтних центрів не раніше ніж через 9 місяців від проведення генної терапії.

У разі відсутності ефективності, виникненні негативних реакцій, непереносимості або протипоказів до застосування лікарського засобу, варто розглянути можливість зміни терапії (тобто, нусінерсен на рисдиплам або навпаки).

Може бути розглянута бріджінг-терапія: наприклад, короткотривале використання рисдипламу перед застосуванням генної терапії.

8. Ураження інших систем органів

СМА є головним чином захворюванням моторних нейронів, але дефіцитний білок SMN повсюдно експресується в усіх клітинах протягом внутрішньоутробного та постнатального розвитку [44–46]. Таким чином, триває дискусія щодо того, наскільки інші тканини можуть бути уражені у пацієнтів зі СМА. Кілька тваринних моделей і деякі звіти про випадки або невеликі серії випадків повідомляють про залучення інших систем органів, таких як периферичний нерв, мозок, м'язи, серце, судинна система та підшлункова залоза (огляд див. [47–50]). У той час як залучення інших тканин може мати наслідки для терапевтичних підходів, лише меншість пацієнтів зі СМА демонструє чіткі клінічні прояви залучення інших органів.

Повідомлялося про гемодинамічно релевантні серцеві вади у дуже тяжко уражених немовлят зі СМА типу 1. Останні огляди літератури [50,51]

ідентифікували низку випадків вроджених вад серця, таких як дефекти міжпередсердної або міжшлуночкової перегородки. У всіх цих пацієнтів спостерігався важкий неонатальний початок, також позначений як тип 0, з респіраторним дистресом при народженні. Усі вони мали лише одну копію SMN2 [51]. У довготривалих пацієнтів зі СМА 1 типу, які отримували вентиляційну підтримку, 15 із 63 пацієнтів (24%) мали тяжку симптоматичну брадикардію, що свідчить про можливу супутню вегетативну дисфункцію [52].

Ураження серця, навпаки, зустрічається набагато рідше при СМА 2 і 3 типів. Є деякі повідомлення про аномалії серцевого ритму при СМА 3 типу [53,54]. Нещодавні дослідження, проведені для типів 2 і 3 СМА, припустили, що немає необхідності в регулярному кардіологічному обстеженні у пацієнтів типів 2 і 3, оскільки дуже мало ймовірно, що у цих пацієнтів розвинуться явні клінічні, ЕКГ або ехокардіографічні ознаки кардіоміопатії [33,55]. Як повідомлялося в розділі про догляд за харчуванням, у пацієнтів зі СМА повідомлялося про окремі випадки дисфункції підшлункової залози, включаючи діабет і зміни метаболізму глюкози [56]. Гіперлептинемія виявлена у хворих на СМА 1, 2 і 3 типів [57]. Мітохондріальна дисфункція була описана у пацієнтів і клітинних ліній нейронів людини [21,58,59].

Експерти дійшли згоди щодо того, що специфічне спостереження за ураженням інших органів повинно, як правило, ґрунтуватися на клінічних симптомах і, отже, не є необхідним для більшості пацієнтів. Можливими винятками є виключення вад серця у важко уражених немовлят зі СМА 1 типу та моніторинг метаболізму глюкози при всіх типах СМА. Незважаючи на іммобілізацію багатьох пацієнтів із СМА, профілактична антикоагуляція не вважається необхідною за відсутності додаткових факторів ризику.

Оскільки інтратекальне введення нусінерсену головним чином спрямоване на мотонейрони [40], виникло занепокоєння, що інші тканини, не пов'язані з центральною нервовою системою, можуть згодом продемонструвати симптоми або ознаки дисфункції через дефіцит білка SMN. Рухова недостатність може бути пом'якшена при появі інших симптомів. Рекомендується спостерігати за пацієнтами, які лікуються нусінерсеном, щодо потенційних системних проблем.

9. Етичні міркування

Застосування паліативної допомоги разом із супутніми етичними проблемами було в центрі уваги міжнародної міждисциплінарної групи, до якої входили клініцисти, дослідники біоетики, батьки та представники пацієнтів, а також педіатричні спеціалісти з паліативної допомоги.

Попередня версія рекомендацій щодо стандартів догляду [1] підкреслювала відсутність консенсусу та суперечності щодо паліативних протиінтервенційних підходів. За відсутності терапії ряд сімей сприймали інтервенційний підхід, особливо трахеостомію, як конфлікт між якістю життя та тривалістю життя, продовження страждань, а не полегшення тягара хвороби [26,52,60,61]. Попередній комітет дійшов консенсусу щодо того, що, незважаючи на відсутність морального імперативу будь-якої терапії, існує глибока

відповідальність за представлення варіантів догляду у справедливий і збалансований спосіб, надаючи точну інформацію про те, що вибір паліативної чи інтервенційної підтримуючої терапії не є виключним бінарним вибором.

Оновлення огляду літератури надало мало додаткових вагомих доказів і відсутність консенсусу щодо стандартів паліативної допомоги при застосуванні до СМА [62–65]. Таким чином, робоча група все ще не змогла досягти консенсусу щодо паліативної допомоги і могла лише визнати істотні етичні питання, які повинні супроводжувати рішення про надання допомоги в контексті СМА, тепер також у світлі найновіших терапевтичних підходів. Група визначила 3 ключові сфери для майбутнього аналізу; 1) Концепція паліативної допомоги у застосуванні до СМА, 2) Ведення пацієнтів і прийняття рішень, 3) Управління очікуваннями.

Незважаючи на те, що концепція паліативної допомоги була визначена та перетлумачена багато разів, існує потреба розглядати це як постійний рефлексивний процес, особливо у застосуванні до таких контекстів, як СМА, які не є статичними [66]. СМА за всіма ступенями тяжкості не відповідає моделі стану з невинним інгравівальним перебігом [67,68]. Нещодавня доступність нових методів лікування створила вагомі підстави сподіватися на зміни в прогнозі, але деякі питання потребують подальшого роз'яснення, перш ніж можна буде досягти переходу до стандарту паліативної допомоги при СМА [40,41], включаючи необхідність розглянути значення паліативної допомоги для спільноти СМА. Незважаючи на останні тенденції, які підкреслюють роль паліативної допомоги у зосередженні на покращенні якості життя, з точкою входу «вгорі» в траєкторії захворювання, все ще існує зв'язок паліативної допомоги з доглядом наприкінці життя. Тому існує потреба підтримувати зміну культури, яка розглядає паліативну допомогу як роль поряд із лікуванням хронічних виснажливих станів, які мають довготривалий прогноз. Таким чином, ключовою проблемою є відмова від дихотомічної моделі, яка протиставляє паліативну допомогу активному лікуванню на користь моделі комплементарності. Етичні виклики, безсумнівно, залишаться й надалі, для вирішення яких потрібні як клінічні докази, так і розумне судження. Однією з таких проблем є проблема управління тягарем лікування, коли «терапевтичне співвідношення» між побічними ефектами та перевагами має бути збалансованим. По-друге, це управління фазами переходу між точками траєкторії захворювання, коли прогресуюча хвороба сигналізує про перехід на користь паліативної допомоги та припинення лікування, яке продовжує життя [69]. Завдання управління очікуваннями в цьому мінливому контексті, особливо коли очікування затьмарені багатьма суперечливими думками, додатково ускладнює завдання встановлення стандарту медичної допомоги. Необхідно також враховувати обмеження ресурсів і культурні відмінності, особливо тому, що різний доступ до ресурсів у всьому світі означатиме, що нерівність є неминучою.

Виникають також нові питання щодо вибору паліативної допомоги пацієнтам, які беруть участь у клінічних дослідженнях [70]. Нещодавнє

опитування серед лікарів-дослідників, спеціалістів з клінічної оцінки та координаторів дослідження з різних країн підтвердило концепцію того, що в цьому контексті необхідним є заздалегідь визначений ступінь підтримки харчування та вентиляції.

10. Висновки

Спінальна м'язова атрофія проявляється різноманітними фенотипами рухових порушень і пов'язаних супутніх захворювань. Ефективне та результативне лікування пацієнтів зі СМА вимагає координації кількох клінічних спеціалістів для вирішення як поточних, так і очікуваних проблем. Ці оновлені міркування щодо стандартів догляду були розроблені, щоб надати поточну експертну думку щодо необхідного догляду та, де це доречно, оптимального лікування. Переглядаючи результати, ми були здивовані розбіжністю між літературою та аналізом Delphi. Незважаючи на те, що було досягнуто багато успіхів у багатьох аспектах лікування, і вони мали величезний вплив на виживання, початок і тяжкість ускладнень, літературні дані були мізерними. Дуже небагато досліджень надали певний рівень доказів, заснований на належному рівні, і більшість документів повідомляли про клінічні спостереження та невеликі серії. Навпаки, незважаючи на нестачу рекомендацій, заснованих на доказах, для кожної теми існував великий консенсус експертів щодо багатьох компонентів лікування СМА. Для багатьох аспектів, таких як запровадження ранньої хірургії хребта та підтримки кашльового апарату, більшість, а часто й усі експерти, були переконані у впливі цих рекомендацій на зміну природного перебігу. У цих випадках вважалося, що хоча великі рандомізовані дослідження були б кращими для більш систематичної оцінки їх ефективності, вплив на природний перебіг до і після їх впровадження був достатнім, щоб рекомендувати їх включення в звичайну практику. Незважаючи на те, що брак документів, що базуються на доказах, ускладнює отримання точної оцінки рівня ефективності окремих аспектів лікування, однозначні та нещодавні покращення виживаності при типі 1 та початку прогресування всіх типів СМА підтверджують вплив спільного впровадження цих втручань.

Кінцевою метою цих рекомендацій є постійне прагнення до покращення якості життя та зменшення тягара захворювань для цих пацієнтів. Хоча багато з цих міркувань обумовлені технологіями, усі вони починаються з фокусування на клінічних симптомах і ознаках пацієнта та пов'язаних з ними факторах ризику. Рекомендації тепер базуються на поточному функціональному статусі пацієнта: не сидить, сидить і ходить. Необхідно поважати автономію пацієнтів і батьків, а також етичні аспекти. Таким чином, ці рекомендації слід застосовувати з увагою до індивідуальних проблем і складнощів пацієнта, а не як сувору доктрину. Індивідуальні доказові питання, які слід розглянути, включають вік пацієнта, загальний медичний статус і обсяг підтримуючої терапії, наявність місцевого клінічного досвіду, обсяг надання медичної допомоги та нові варіанти лікування. З появою першого схваленого препарату для лікування пацієнтів зі СМА особливо важливо поєднати оптимальний догляд із лікуванням, яке докорінно

змінює природний перебіг хвороби. Ці зусилля виявили питання, які залишаються в багатьох сферах підтримуючої терапії пацієнтів зі СМА, і спонукатимуть майбутні дослідження. Потрібні також подальші дослідження щодо інших аспектів, таких як психіатричне та емоційне здоров'я, або інших аспектів, пов'язаних з оптимізацією повсякденного функціонування. Оскільки переважна більшість аспектів догляду пов'язана з найважчими фенотипами, які починаються у педіатричному віці, також необхідна подальша робота для вирішення проблем, пов'язаних із старшим населенням, включаючи підлітків і дорослих. Також потрібна подальша робота для визначення нових моделей для підтримки сім'ям і лікарям для покращення місцевої медичної допомоги та зменшення кількості візитів і госпіталізацій до центрів третинної медичної допомоги.

Посилання

- [1] Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22(8):1027–49.
- [2] Kissel JT, Elsheikh B, King WM, Freimer M, Scott CB, Kolb SJ, et al. SMA valiant trial: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of valproic acid in ambulatory adults with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2014;49(2):187–92.
- [3] Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723–32.
- [4] Finkel RS, Sejersen T, Mercuri E, Group ESWS. 218th ENMC International Workshop: revisiting the consensus on standards of care in SMA Naarden, The Netherlands, 19–21 February 2016. *Neuromusc Disord* 2017;27:596–605.
- [5] Samaha FJ, Buncher CR, Russman BS, White ML, Iannaccone ST, Barker L, et al. Pulmonary function in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 1994;9(3):326–9.
- [6] Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012;67(Suppl. 1):1–40.
- [7] Lemoine TJ, Swoboda KJ, Bratton SL, Holubkov R, Mundorff M, Srivastava R. Spinal muscular atrophy type 1: are proactive respiratory interventions associated with longer survival? *Pediatr Critical Care Med* 2012;13:e161–5.
- [8] Bach JR, Baird JS, Plosky D, Navado J, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:16–22.
- [9] Bach JR, Saltstein K, Sinquee D, Weaver B, Komaroff E. Long-term survival in Werdnig Hoffmann disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:339–45.
- [10] Schroth MK. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics* 2009;(Suppl. 4):S245–9.
- [11] Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Ravà L, Bignamini E, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics* 2013;131:e1509–14.
- [12] Chiarini Testa MB, Paglietti MG, Pavone M, Schiavino A, Pedace C, Cutrera R. Respiratory problems in spinal muscular atrophy in the paediatric age group. *Paediatr Child Health* 2009;34:S123–6.
- [13] Bach JR, Bianchi C. Prevention of pectus excavatum for children with spinal muscular atrophy type 1. *Am J Phys Med Rehabil* 2003;82: 815–19.
- [14] Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005;60:1019–24.
- [15] Petrone A, Pavone M, Testa MBC, Petreschi F, Bertini E, Cutrera R. Noninvasive ventilation in children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:216–21.
- [16] Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology* 2012;79:1889–97.
- [17] Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012;67(Suppl. 1):i1–40.
- [18] Sansone VA, Racca F, Ottonello G, Vianello A, Berardinelli A, Crescimanno 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. *Neuromusc Disord* 2015;25:979–89.
- [19] Zolkipli Z, Sherlock M, Biggar WD, Taylor G, Hutchison JS, Peliowski A, et al. Abnormal fatty acid metabolism in spinal muscular atrophy may predispose to perioperative risks. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:549–53.
- [20] Orngreen MC, Zacho M, Hebert A, Laub M, Vissing J. Patients with severe muscle wasting are prone to develop hypoglycemia during fasting. *Neurology* 2003;61:997–1000.
- [21] Crawford TO, Sladky JT, Hurko O, Besner-Johnston A, Kelley RI. Abnormal fatty acid metabolism in childhood spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 1999;45:337–43.
- [22] Khirani S, Bersanini C, Aubertin G, Bachy M, Vialle R, Fauroux B. Non-invasive positive pressure ventilation to facilitate the post-operative respiratory outcome of spine surgery in neuromuscular children. *Eur Spine J* 2014;23(Suppl. 4):S406–11.
- [23] Ottonello G, Mastella C, Franceschi A, Bosticco D, Wolfler A, Pedemonte M, et al. Spinal muscular atrophy type 1: avoidance of hospitalization by respiratory muscle support. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90:895–900.

- [24] Bach JR, Niranjan V, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: a noninvasive respiratory management approach. *Chest* 2000;117:1100–5.
- [25] Vianello A, Corrado A, Arcaro G, Gallan F, Ori C, Minuzzo M, et al. Mechanical insufflation-exsufflation improves outcomes for neuromuscular disease patients with respiratory tract infections. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:83–8.
- [26] Hardart MK, Burns JP, Truog RD. Respiratory support in spinal muscular atrophy type I: a survey of physician practices and attitudes. *Pediatrics* 2002;110:e24.
- [27] Geevasinga N, Ryan MM. Physician attitudes towards ventilatory support for spinal muscular atrophy type 1 in Australasia. *J Paediatr Child Health* 2007;43:790–4.
- [28] Graham RJ, Pemstein DM, Curley MA. Experiencing the pediatric intensive care unit: perspective from parents of children with severe antecedent disabilities. *Crit Care Med* 2009;37:2064–70.
- [29] Ottonello G, Mastella C, Franceschi A, Lampugnani E, Moscatelli A, Punch F, et al. Parental role in the Intensive Care Unit for children affected by Werdnig Hoffmann disease. *Minerva Pediatr* 2010;62: 147–51.
- [30] 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;29:1467–72.
- [31] Tein I, Sloane AE, Donner EJ, Lehotay DC, Millington DS, Kelley RI. Fatty acid oxidation abnormalities in childhood-onset spinal muscular atrophy: primary or secondary defect(s). *Pediatr Neurol* 1995;12:21–30.
- [32] Bruce AK, Jacobsen E, Dossing H, Kondrup J. Hypoglycaemia in spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995;346:609–10.
- [33] Bianco F, Pane M, D'Amico A, Messina S, Delogu AB, Soraru G, et al. Cardiac function in types II and III spinal muscular atrophy: should we change standards of care? *Neuropediatrics* 2015;46:33–6.
- [34] Norton JA, Roy FD, Mahood JK. Preservation of motor evoked potentials under anesthesia in children with spinal muscular atrophy type II undergoing spinal deformity surgery. *J Clin Neurophysiol* 2013;30: 382–5.
- [35] Graham RJ, Athiraman U, Laubach AE, Sethna NF. Anesthesia and perioperative medical management of children with spinal muscular atrophy. *Paediatr Anaesth* 2009;19:1054–63.
- [36] Bosboom W, Vrancken AF, van den Berg LH, Wokke JH, Iannaccone ST. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(7):CD006282.
- [37] Wadman RI, Bosboom WM, van der Pol WL, van den Berg LH, Wokke JH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD006281.
- [38] Kinali M, Mercuri E, Main M, De Biasia F, Karatza A, Higgins R, et al. Pilot trial of albuterol in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2002;59:609–10.
- [39] Pane M, Staccioli S, Messina S, D'Amico A, Pelliccioni M, Mazzone ES, et al. Daily salbutamol in young patients with SMA type II. *Neuromusc Disord* 2008;18:536–40.
- [40] Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016;86:890–7.
- [41] Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388:3017–26.
- [42] Bertini E, Mercuri E, Muntoni F, Kirschner J, Reid C, Lusakowska A, et al. Safety and efficacy of olesoxime in patients with type 2 or non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a randomised, double-blind placebo controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16(7):513–22.
- [43] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1713–22.
- [44] Coovert DD, Le TT, McAndrew PE, Strasswimmer J, Crawford TO, Mendell JR, et al. The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1997;6:1205–14.
- [45] Tizzano EF, Cabot C, Baiget M. Cell-specific survival motor neuron gene expression during human development of the central nervous system: implications for the pathogenesis of spinal muscular atrophy. *Am J Pathol* 1998;153:355–61.
- [46] Pellizzoni L, Kataoka N, Charroux B, Dreyfuss G. A novel function for SMN, the spinal muscular atrophy disease gene product, in pre-mRNA splicing. *Cell* 1998;95:615–24.
- [47] Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med* 2013;19:40–50.
- [48] Shababi M, Lorson CL, Rudnik-Schoneborn SS. Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? *J Anat* 2014;224:15–28.
- [49] Shababi M, Habibi J, Yang HT, Vale SM, Sewell WA, Lorson CL. Cardiac defects contribute to the

pathology of spinal muscular atrophy models. *Hum Mol Genet* 2010;19:4059–71.

- [50] Lorson CL, Rindt H, Shababi M. Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies. *Hum Mol Genet* 2010;19:R111–18.
- [51] Rudnik-Schoneborn S, Heller R, Berg C, Betzler C, Grimm T, Eggermann T, et al. Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy. *J Med Genet* 2008;45:635–8.
- [52] Bach JR. Medical considerations of long-term survival of Werdnig-Hoffmann disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:349–55.
- [53] Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, Sugamori T, Hirano Y, Oyake N, et al. Cardiac involvement in Kugelberg-Welander disease: a case report and review. *Am J Med Sci* 2006;332:354–6.
- [54] Elkohen M, Vaksman G, Elkohen MR, Francart C, Foucher C, Rey C. [Cardiac involvement in Kugelberg-Welander disease. A prospective study of 8 cases]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996;89:611–17.
- [55] Palladino A, Passamano L, Taglia A, D'Ambrosio P, Scutifero M, Cecio MR, et al. Cardiac involvement in patients with spinal muscular atrophies. *Acta Myol* 2011;30:175–8.
- [56] Bowerman M, Swoboda KJ, Michalski JP, Wang GS, Reeks C, Beauvais A, et al. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2012;72:256–68.
- [57] Kolbel H, Hauffa BP, Wudy SA, Bouikidis A, Della Marina A, Schara U. Hyperleptinemia in children with autosomal recessive spinal muscular atrophy type I–III. *PLoS ONE* 2017;12:e0173144.
- [58] Acsadi G, Lee I, Li X, Khaidakov M, Pecinova A, Parker GC, et al. Mitochondrial dysfunction in a neural cell model of spinal muscular atrophy. *J Neurosci Res* 2009;87:2748–56.
- [59] Xu CC, Denton KR, Wang ZB, Zhang X, Li XJ. Abnormal mitochondrial transport and morphology as early pathological changes in human models of spinal muscular atrophy. *Dis Model Mech* 2016;9:39–49.
- [60] Bach JR. Threats to “informed” advance directives for the severely physically challenged? *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:S23–8.
- [61] Sakakihara Y. Ethical attitudes of Japanese physicians regarding life-sustaining treatment for children with severe neurological disabilities. *Brain Dev* 2000;22:113–17.
- [62] Roper H, Quinlivan R, Workshop P. Implementation of “the consensus statement for the standard of care in spinal muscular atrophy” when applied to infants with severe type 1 SMA in the UK. *Arch Dis Child* 2010;95:845–9.
- [63] Cuisset JM, Estournet B, French Ministry of Health. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Rev Neurol (Paris)* 2012;168:902–9.
- [64] Mitchell I. Spinal muscular atrophy type 1: what are the ethics and practicality of respiratory support? *Paediatr Res Reviews* 2006;7(Suppl. 1):S210–11.
- [65] Garcia-Salido A, de Paso-Mora MG, Monleon-Luque M, Martino-Alba R. Palliative care in children with spinal muscular atrophy type I: what do they need? *Palliat Support Car* 2015;13:313–17.
- [66] Woods S, Clark D, editor. Death’s dominion: ethics at the end of life. Facing death series. Open University Press; 2007.
- [67] Chung BH, Wong VC, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics* 2004;114:e548–53.
- [68] Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J Pediatr* 2013;162:155–9.
- [69] Lovgren M, Sejersen T, Kreicbergs U. Parents’ experiences and wishes at end of life in children with spinal muscular atrophy types I and II. *J Pediatr* 2016;175:201–5.
- [70] Finkel RS, Bishop KM, Nelson RM. Spinal muscular atrophy type I: is it ethical to standardize supportive care intervention in clinical trials? *J Child Neurol* 2017;32:155–60.
- [71] American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality I, Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics* 2004;114:874–7.