



Діагностування і контроль перебігу спінальної м'язової атрофії: Частина 1: Рекомендації щодо діагностування, реабілітації, ортопедичної терапії та лікувального харчування

Eugenio Mercuri ^{a,b,1,*}, Richard S. Finkel ^{c,1}, Francesco Muntoni ^d, Brunhilde Wirth ^e, Jacqueline Montes ^f,
Marion Main ^d, Elena S. Mazzone ^{a,b}, Michael Vitale ^g, Brian Snyder ^h, Susana Quijano-Roy ^{i,j}, Enrico Bertini
^k, Rebecca Hurst Davis ^l, Oscar H. Meyer ^m,
Anita K. Simonds ⁿ, Mary K. Schroth ^o, Robert J. Graham ^p, Janbernd Kirschner ^q,
Susan T. Iannaccone ^r, Thomas O. Crawford ^s, Simon Woods ^t, Ying Qian ^u, Thomas Sejersen ^v for the SMA Care Group

^a Paediatric Neurology Unit, Catholic University, Rome, Italy
^b Centro Clinico Nemo, Policlinico Gemelli, Rome, Italy
^c Nemours Children's Hospital, University of Central Florida College of Medicine, Orlando, FL, USA
^d Dubowitz Neuromuscular Centre, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health & Great Ormond Street Hospital, London, UK
^e Institute of Human Genetics, Center for Molecular Medicine, Center for Rare Diseases and Institute for Genetics, University of Cologne, Germany
^f Departments of Rehabilitation and Regenerative Medicine and Neurology, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA
^g Department of Orthopaedic Surgery, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA
^h Department of Orthopaedic Surgery, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA
ⁱ Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Unit of Neuromuscular Disorders, Department of Pediatric Intensive Care, Neurology and Rehabilitation,
Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France
^j Hôpitaux Universitaires Paris-Ile-de-France Ouest, INSERM U 1179, University of Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ), Paris, France
^k Unit of Neuromuscular & Neurodegenerative Disorders, Dept of Neurosciences & Neurorehabilitation, Bambino Gesù Children's Research Hospital, Rome, Italy
^l Intermountain Healthcare, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA
^m Division of Pulmonology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA
ⁿ NIHR Respiratory Biomedical Research Unit, Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, London, UK
^o Division of Pediatric Pulmonary, Department of Pediatrics, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, American Family Children's
Hospital, Madison, WI, USA
^p Division of Critical Care, Dept of Anesthesiology, Perioperative & Pain Medicine, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
^q Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany
^r Departments of Pediatrics and Neurology and Neurotherapeutics, Division of Pediatric Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center and Children's
Medical Center Dallas, USA
^s Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA
^t Policy Ethics and Life Sciences Research Centre, Newcastle University, Newcastle, UK
^u SMA Foundation, New York, NY, USA
^v Department of Women's and Children's Health, Paediatric Neurology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Отримано 3 вересня 2017 р.; оновлену версію отримано 6 листопада 2017 р.; схвалено 13 листопада 2017 р.

Стислий огляд

Спінальна м'язова атрофія (СМА) — це тяжке нервово-м'язове захворювання, викликане дефектом у гені виживання мотонейронів 1 (SMN1). Захворюваність на СМА становить приблизно 1 випадок на 11 000 живих народжень. 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 оновлену 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.

© 2017 Опубліковано компанією Elsevier B.V.

Ключові слова: Спінальна м'язова атрофія; лікування; діагноз; ортопедія; фізична терапія; харчування

* Автор-адресат кореспонденції. Pediatric Neurology, Catholic University, Largo Gemelli 8, 00168 Rome, Italy (Італія).

Електронна пошта: eumercuri@gmail.com (E. Mercuri).

¹ Обидва перших автори.

<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>

0960-8966/© 2017 Опубліковано компанією Elsevier B.V.

1. Вступ

Спінальні м'язові атрофії (СМА) охоплюють групу нервово-м'язових розладів, що характеризуються дегенерацією альфамотонейронів 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, із появою клінічних випробувань за участі пацієнтів із СМА [5–8], рекомендації також почали використовувати в протоколах як еталон лікування при наборі пацієнтів та під час участі в клінічному випробуванні.

Протягом останнього десятиріччя з'являється дедалі більше свідчень про 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 пропонується у вихідних рекомендаціях 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 цій статті ми публікуємо оновлення консенсусного висновку з огляду на потребу включення нових опублікованих даних та, загалом, відображення поступу в темах, що розглядалися в початковій версії. Також додано нові аспекти, зокрема, пов'язані з екстреною та невідкладною медичною допомогою, лікарськими засобами та ураженням інших органів.

Потреба оновлення також викликана появою клінічних випробувань [14]. Схвалення першого лікарського засобу для лікування СМА в грудні 2016 року та багатонадійні попередні результати інших клінічних випробувань змінили підхід лікарів і сімей, які тепер більшою мірою схильні вживати активніших заходів у лікуванні цього захворювання, особливо типу 1.

2. Методологія

У це 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. Діагностування СМА

З моменту публікації вихідного консенсусного висновку процес діагностування СМА не змінився [3], проте стала доступною точніша інформація про генетичний фон. В цілому, при 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. Дебют 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, а 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 алелів 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 *SMN1* належить до геномного регіону з інвертованою дуплікацією на людській хромосомі 5, яка містить ген-паралог, *SMN2*. У всіх пацієнтів з СМА ген *SMN2* неуходжений. Проте кількість копій гена *SMN2* у загальній популяції перебуває в діапазоні від 0 до 4 на хромосому 5. У пацієнтів з СМА завжди присутня щонайменше 1 копія гена *SMN2*.

В основі діагностування СМА лежать молекулярні генетичні аналізи. Генетичний аналіз на *SMN1/SMN2* є надзвичайно надійним і належить до обстежень першої лінії при підозрі на СМА у типовому випадку (Рис. 1). Типові випадки не вимагають виконання біопсії м'язів.

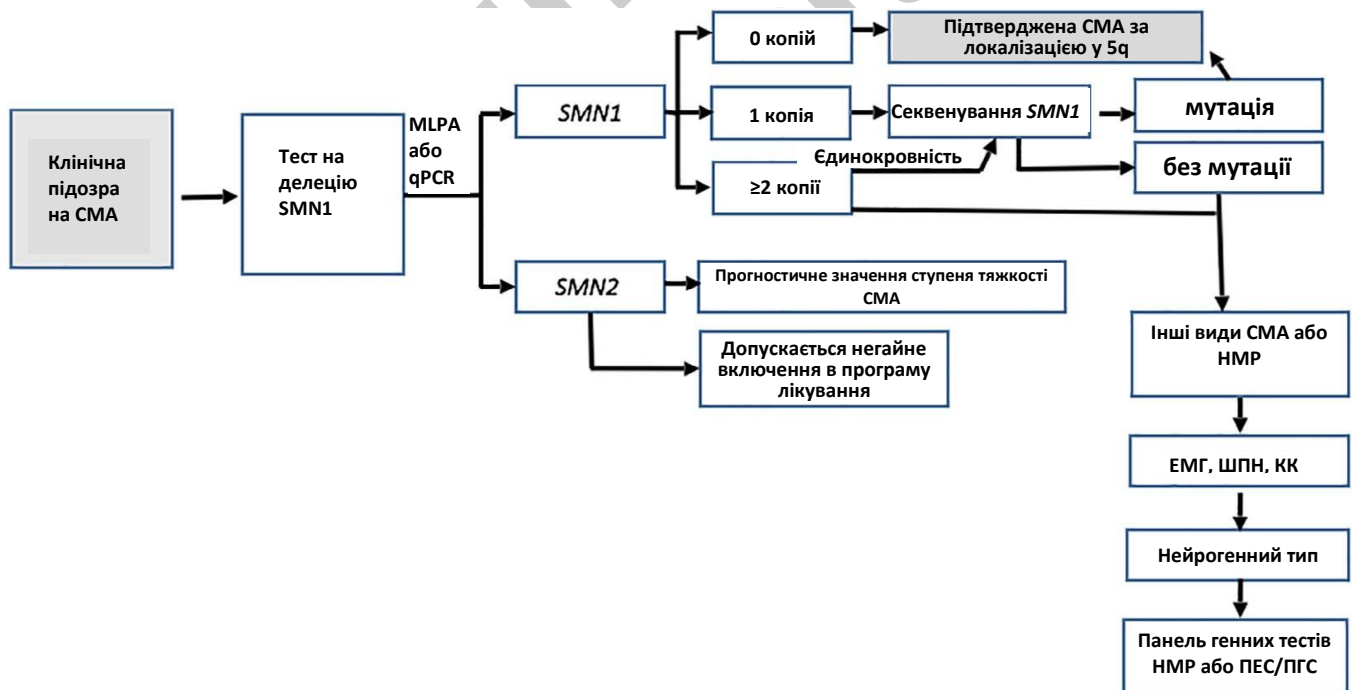


Рис. 1 Діагностичний алгоритм для спинальної м'язової атрофії (СМА: спинальна м'язова атрофія; *SMN1*: ген виживання мотонейронів 1; *SMN2*: ген виживання мотонейронів 2; НМР: нервово-м'язові розлади; ЕМГ: електроміографія; ШПН: швидкість провідності нерва; КК: концентрація креатинкінази; ПЕС: повноекзомне секвенування; ПГС: повногеномне секвенування).

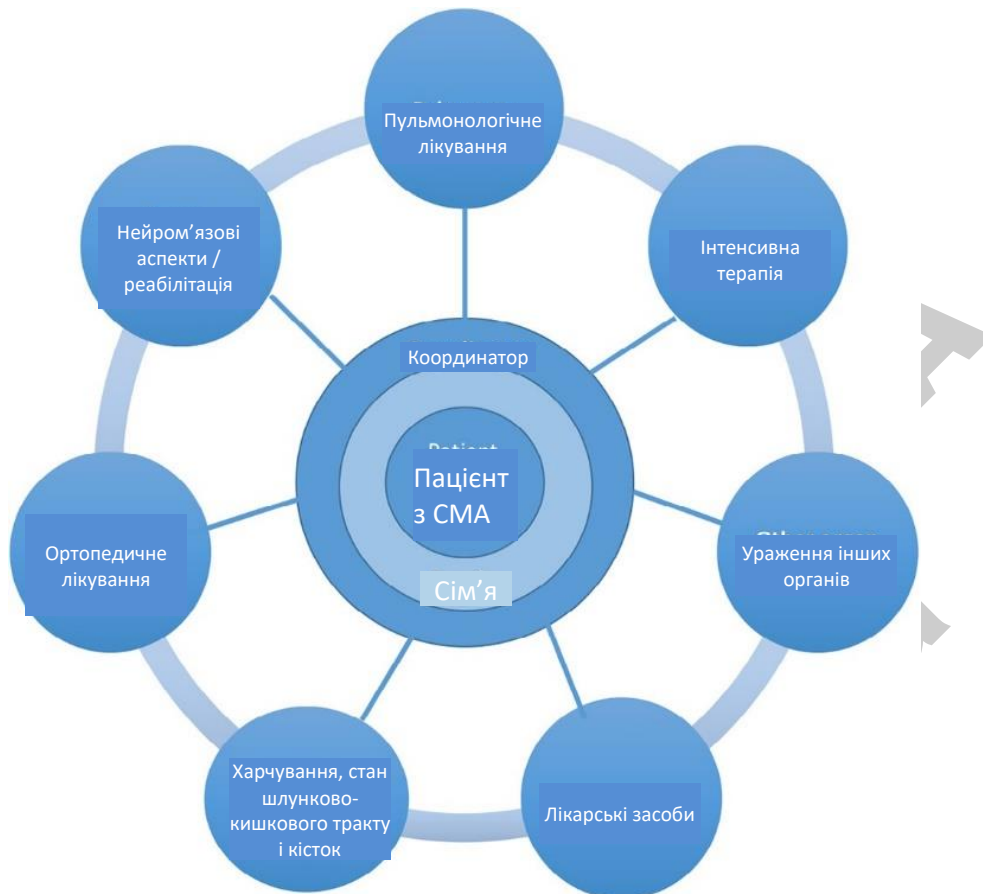


Рис. 2 Міждисциплінарний підхід.

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 неущокований 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 із СМА типу 1 мають дві копії *SMN2*, пацієнти з СМА типу 2 і типу 3a (дебют до досягнення 3-річного віку) — три копії *SMN2*, пацієнти з 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 гена *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.

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 (Рис. 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.

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].

2.4. Реабілітація

З моменту публікації вихідного консенсусного висновку з'являється дедалі більше свідчень того, що проактивний підхід, у тому числі регулярні сесії фізіотерапії (ФТ), може вплинути на траєкторії прогресування. У нещодавньому дослідженні 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	Позиціонування і ортезування	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.
	Сколіоз	Щоденне використання систем для сидіння, засобів підтримки постави та позиціонування, торакальних і шийних ортезів для підтримки голови.	
	Вивих стегна	Статичні торакальні ортези мають бути обладнані вбудованими пристосуваннями для респіраторної підтримки, в тому числі вирізами для живота.	
	Здатність перебувати в положенні сидячи		
	Деформація грудної клітки		
	Контрактури (обсяг рухів, гоніометрія)	Розтягування	Мінімальна частота сесій із розтягування та розширення діапазону рухів становить 3–5 разів на тиждень
		Щоденне використання ортезів для верхніх і нижніх кінцівок, ортезів для розтягування та	

підтримки функціональної активності і збільшення амплітуди рухів.
Статичні ортези: для позиціонування і розтягування рекомендується використовувати іммобілізатори 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
Підтримка функціональної активності і мобільність
Використання систем для сидіння і мобільності
Мобільні опори для рук для сприяння функціональній активності верхньої кінцівки.

Слабкість м'язів
(антигравітаційні рухи) Шкали функціональної оцінки (CHOP INTEND)
Розвиток моторики (HINE)

Сидячі пацієнти

Постуральний контроль
Деформації стопи і грудної клітки
Сколійоз і косий таз
Вивих стегна

Контрактури (обсяг рухів, гоніометрія)

Шкали функціональної оцінки (HFMSE, RULM, MFM)
Слабкість м'язів (силові тести)

Позиціонування і ортезування
Для підтримки постави і функціональної активності рекомендується використовувати торакальні ортези.
З міркувань безпеки і при транспортуванні для підтримки голови часто використовуються шийні ортези.
Розтягування
Для підтримки функціональної активності і обсягу рухів використовуються ортези верхніх і нижніх кінцівок.
Регулярне розтягування ділянок з підтвердженим ризиком розвитку контрактур: кульшовий суглоб, коліно і гомілковостопний суглоб, зап'ясток і кисть.
Для позиціонування і підтримки положення стоячи рекомендується використовувати іммобілізатори коліна, ортези гомілковостопного суглоба і коліно-гомілковостопні ортези. Для пересування з підтримкою можна використовувати ортези для зворотно-поступальних рухів при ходінні (RGO) і коліно-гомілковостопні ортези. Для позиціонування використовуються торакально-люмбо-сакральні ортези і шини для рук.
Підтримка функціональної активності і мобільність
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.

Для досягнення ефективності мінімальна частота ортезування становить 5 разів на тиждень.

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 Ортези слід носити протягом періоду від 60 хвилин до цілої ночі.
Мінімальна частота ортезування: 5 разів на тиждень.

Мінімальна частота розтягування і розширення діапазону рухів: 5–7 разів на тиждень. Під час розтягування або мобілізації суглобів слід забезпечити вирівнювання сегментів суглобів протягом всієї терапії.
Стояння з підтримкою має тривати до 60 хвилин з мінімальною частотою 3–5 разів на тиждень; оптимальна частота становить 5–7 разів на тиждень

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. Для ходячих пацієнтів зі СМА рекомендуються аеробні фізичні вправи та загальноозміцнювальні вправи.

Ходячі пацієнти

Мобільність
Тести на швидкість
Оцінка витривалості (6MWT)
Падіння

Підтримка функціональної активності і мобільність

Шкали функціональної оцінки
(HFMSE, RULM)

Слабкість м'язів (силові тести)
Контрактури (обсяг рухів,
гоніометрія)

Розтягування

Постуральний контроль
Сколіоз
Вивих стегна

Позиціонування і ортезування

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 сидіння

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); CMA — 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.

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 периопераційних періодів. Мануальні методи схожі з тими, що розглядалися для несидячих пацієнтів.

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.

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 сидячи, якщо вони не загрожують легеневій функції (Рис. 3). Для подальшого спостереження за такими пацієнтами можна застосовувати кут Кобба в положенні лежачи або в положенні сидячи 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.



Рис. 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 сидячи або стоячи виникає підозра на кіфосколіоз, слід виконати рентгенограми хребта в передньо-задній і бічній проекції у найбільш прямому положенні, якого може досягти окремих пацієнт (тобто в положенні сидячи для дітей, які можуть сидіти самостійно, в положенні стоячи для пацієнтів з СМА типу 3) з метою визначити і представити в кількісній формі ступінь деформації хребта в коронарній і сагітальній площині. У пацієнтів з СМА типу 1 і 2 моніторинг сколіозу >20° слід здійснювати щонайменше 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°, 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 ≥50°) та швидкості прогресування (≥10° 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 невідкритими 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 з СМА [3,50,55,70]. У декількох старших 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 з 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	Якщо результати дослідження функції ковтання є позитивними, слід розглянути можливість направлення до спеціаліста з	Визначте потреби в калорійності на основі темпів росту. Стандартизовані карти фізичного розвитку є належним інструментом

Цитування цієї статті слід здійснювати таким чином: 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

	невдовзі після діагностування або при 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 Лабораторні аналізи на вміст 25-гідроксिवітаміну D, аналіз композиційного складу тіла та аналіз щільності кісткової тканини Запор	метою введення лікувального харчування/модифікації харчування Якщо результати дослідження функції ковтання є негативними, або у разі відсутності росту, з метою превентивного догляду слід встановити назеоюнальний зонд до моменту, коли можна буде встановити шлунковий зонд з фундоплікацією за Ніссеном Лікар-дієтолог повинен пристосувати калорійність, споживання 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 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.	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 що 3–6 місяців для дітей молодшого віку та щороку для дітей 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-гідроксिवітаміну D, аналіз композиційного складу тіла та аналіз щільності кісткової тканини (двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія, DXA) 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. Пристосування калорійності, споживання рідини, макроелементів і мікроелементів на основі 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 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	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 що 3–6 місяців для дітей молодшого віку та щороку для дітей старшого віку/дорослих. Проведення обстежень є особливо важливим для пацієнтів на спеціальних дієтах.

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

високим вмістом клітковини. При збільшеному споживанні клітковини необхідне достатнє споживання рідини. Може бути показане застосування лікарських засобів для регуляції випорожнень. 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 однострійною, 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 гастроезофагеальний 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 з СМА повідомлялося про порушення метаболізму глюкози і розвитку підшлункової залози [85–89]. Розлади метаболізму глюкози пізніше були підтверджені у деяких пацієнтів з СМА із надмірною масою тіла, [90,91] а відмінності у розвитку підшлункової залози були підтверджені у померлих пацієнтів з СМА 185.

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 легеневої інфекції. 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 можливість 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 при відсутності росту рекомендується встановити короткостроковий назогастральний або назоеюнальний зонд до моменту, коли можна буде встановити довгострокову гастростомічну трубку. Однострійного консенсусу досягнуто не було, але чимало експертів віддають перевагу виконанню фундопластики 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).

Щодо типу дієти, консенсус досягнуто меншою мірою [12]. Думки розділилися щодо використання амінокислотної дієти,

яка базується на мономірній суміші [83,93]. Експерти погоджуються, що вибір типу дієти та шляху застосування слід здійснювати на основі індивідуальної переносимості. 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]. Згідно з неодностайною думкою експертів, 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.

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: що 3–6 місяців для молодших дітей, а також щороку у старшому віці. У сидячих пацієнтів часто спостерігаються труднощі із жуванням і втому 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 даються 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.

2.6.2.2. Терапевтичне втручання. В дослідженні серії випадків у 37% сидячих пацієнтів спостерігалася відсутність росту, що вимагало терапевтичного втручання [96]. У цій популяції 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 тракті 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. Щодо використання амінокислот консенсусу не досягнуто; для обґрунтування застосування синтетичної амінокислоти у порівнянні з незмінним білком у пацієнтів з СМА бракує даних.

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.

2.6.3. Ходячі пацієнти

У цій популяції 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 рентгеновську абсорбціометрію (DEXA) для контролю щільності кісткової тканини у пацієнтів з СМА рекомендується виконувати щороку. Експерти досягли консенсусу, що рівень вітаміну D в крові і його споживання слід контролювати щонайменше щороку, а при

його низькому рівні або наявності остеопенії слід застосовувати відповідні добавки. У разі частих переломів можна розглянути можливість застосування біфосфонатів.

3. Висновки

Рекомендації, представлені в першій частині, становлять огляд медичного догляду, який слід вважати стандартним лікуванням СМА. Стаття наголошує на важливості міждисциплінарного підходу і на ролі невролога/ дитячого невролога в координуванні, спільно з родиною, різних аспектів догляду.

За всіма включеними аспектами догляду часто бракувало достатнього обсягу опублікованих даних, і рекомендації сформульовано на основі доступних публікацій і експертних висновків, отриманих з використанням авторитетного методу дельфійських сесій з метою визначення консенсусу і відповідності обстежень і терапевтичного втручання. Робочі групи визначили аспекти, що становлять оптимальний медичний догляд, проте враховуючи той факт, що деякі з цих рекомендацій неможливо буде з легкістю застосувати в закладах або країнах з обмеженими ресурсами, було докладено зусиль, щоб визначити обстеження або види терапевтичного втручання, які становлять *мінімальний медичний догляд*, що його родини можуть очікувати в будь-якому закладі з лікування нейром'язових розладів.

Друга частина цієї статті присвячена іншим аспектам догляду, таким як пульмонологічне лікування і інтенсивна терапія, ураження інших органів, лікарські засоби та етичні міркування.

Подяки

Автори висловлюють вдячність Європейському нейром'язовому консорціуму (ENMC), TREAT-NMD, SMA Europe, SMA support UK, SMA Foundation, Cure SMA та італійському фонду Telethon за їхню підтримку.

Група з медичного догляду при СМА

Тема: Діагностика і генетика

Керівники робочої групи: Francesco Muntoni (Велика Британія), Brunhilde Wirth (Німеччина)

Учасники робочої групи: Francesco Danilo Tiziano (Італія), Janbernd Kirschner (Німеччина), Eduardo Tizzano (Іспанія), Haluk Topaloglu (Туреччина), Kathy Swoboda, (США), Nigel Laing (Австралія), Saito Kayoko (Японія), Thomas Prior (США), Wendy K Chung (США), Shou-Mei-Wu (Тайвань) **Тема:** Фізіотерапія і реабілітація

Керівники робочої групи: Jacqueline Montes (США), Elena Mazzone (Італія), Marion Main (Велика Британія)

Учасники робочої групи: Caron Coleman (Велика Британія), Richard Gee (США), Allan Glanzman (США), Anna-Karin Kroksmark (Швеція), Kristin Krosschell (США), Leslie Nelson (США), Kristy Rose (Австралія), Agnieszka Stępień (Польща), Carole Vuillerot (Франція)

Тема: Ортопедичне лікування

Керівники робочої групи: Michael Vitale (США), Brian Snyder (США), Susana Quijano-Roy (Франція)

Учасники робочої групи: Jean Dubousset (Франція), David Farrington (Іспанія), Jack Flynn (США), Matthew Halanski (США), Carol Hasler (Швейцарія), Lotfi Miladi (Франція), Christopher Reilly (Канада), Benjamin Roye (США), Paul Sponseller (США), Muharrem Yazici (Туреччина)

Тема: Харчування, ріст і стан кісток

Керівники робочої групи: Rebecca Hurst (США), Enrico Bertini (Італія)

Учасники робочої групи: Stacey Tarrant (США), Salesa Barja (Чілі), Simona Bertoli (Італія), Thomas Crawford (США), Kevin Foust (США), Barbara Kyle (США), Lance Rodan (США), Helen Roper (Велика Британія), Erin Seffrood (США), Kathryn Swoboda (США), Agnieszka Szlagatys-Sidorkiewicz (Польща)

Додаток: додатковий матеріал

Додаткові дані до статті містяться за посиланням [doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005).

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, Burlot P, Vilot 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-Mysok 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] Tiziano FD, Pinto AM, Fiori S, Lomastro R, Messina S, Bruno C, et al. SMN transcript levels in leukocytes of SMA patients determined by absolute real-time PCR. *Eur J Hum Genet* 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, Thøgersen 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] Fujak 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, Kananah 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, Altat 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, Sorletti 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.

Діагностування і контроль перебігу спінальної м'язової атрофії: Частина 2: Пульмонологічне лікування і інтенсивна терапія; лікарські засоби, добавки та імунізація; інші системи органів, етичні питання, Нейром'язові розлади (2017), doi:

Richard S. Finkel ^{a,1}, Eugenio Mercuri ^{b,1,*}, Oscar H. Meyer ^c, Anita K. Simonds ^d,
Mary K. Schroth ^e, Robert J. Graham ^f, Janbernd Kirschner ^g, Susan T.
Iannaccone ^h, Thomas O. Crawford ⁱ, Simon Woods ^j, Francesco Muntoni ^k,
Brunhilde Wirth ^l,

Jacqueline Montes ^m, Marion Main ^k, Elena S. Mazzone ^b, Michael Vitale ⁿ, Brian Snyder ^o,
Susana Quijano-Roy ^p, Enrico Bertini ^q, Rebecca Hurst Davis ^r, Ying Qian ^s, Thomas Sejersen ^t
for the SMA Care group

^aNemours Children's Hospital, University of Central Florida College of Medicine, Orlando, USA

^bPaediatric Neurology Unit, Catholic University and Centro Clinico Nemo, Policlinico Gemelli, Rome, Italy

^cDivision of Pulmonology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, USA

^dNIHR Respiratory Biomedical Research Unit, Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

^eDivision of Pediatric Pulmonary, Department of Pediatrics, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, American Family Children's Hospital, Madison, Wisconsin, USA

^fDivision of Critical Care, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

^gDepartment of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany

^hDivision of Pediatric Neurology, Departments of Pediatrics, Neurology and Neurotherapeutics, University of Texas Southwestern Medical Center and Children's Medical Center, Dallas, USA

ⁱDepartment of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

^jPolicy Ethics and Life Sciences Research Centre, Newcastle University, Newcastle, UK

^kDubowitz Neuromuscular Centre, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health & Great Ormond Street Hospital, London, UK

^lInstitute of Human Genetics, Center for Molecular Medicine and Institute for Genetics, University of Cologne, Germany

^mDepartment of Rehabilitation and Regenerative Medicine and Neurology, Columbia University Medical Center, New York, USA

ⁿDepartment of Orthopaedic Surgery, Columbia University Medical Center, New York, USA

^oDepartment of Orthopaedic Surgery, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

^pAssistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Unit of Neuromuscular Disorders, Department of Pediatric Intensive Care, Neurology and Rehabilitation, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, Hôpitaux Universitaires Paris-Ile-de-France Ouest, INSERM U 1179, University of Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, France

^qUnit of Neuromuscular & Neurodegenerative Disorders, Dept of Neurosciences & Neurorehabilitation, Bambino Gesù Children's Research Hospital, Rome, Italy

^rIntermountain Healthcare, University of Utah, Salt Lake City, USA

^sSMA Foundation, New York, USA

^tDepartment of Women's and Children's Health, Paediatric Neurology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Отримано 4 вересня 2017 р.; оновлену версію отримано 6 листопада 2017 р.; схвалено 13 листопада 2017 р.

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.

© 2017 Опубліковано компанією Elsevier B.V.

Ключові слова: Спінальна м'язова атрофія; лікування; пульмонологічне лікування; інтенсивна терапія; харчування

* Автор-адресат кореспонденції. Pediatric Neurology, Catholic University, Largo Gemelli 8, Rome 00168, Italy (Італія).

Переклад українською мовою © Сергій Тюпа. Переклад виконано з метою ознайомлення. Не використовувати в діагностичних і лікувальних цілях без консультацій з кваліфікованими медичними працівниками.

Електронна пошта: eumercuri@gmail.com (E. Mercuri).

¹ Обидва перших автори.

<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>

0960-8966/© 2017 Опубліковано компанією Elsevier B.V.

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, які 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 під час сну 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.

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 при наявності чітких показань, до упереджувального підходу, що полягає у введенні цих видів терапії на більш ранніх етапах перебігу захворювання [7]. (Рис. 1). Слід залучити 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 експираторним закриттям дихальних шляхів. Хоча при застосуванні допомоги у відкашлюванні існує імовірність 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 аспілятора і катетера є критично важливою складовою очистки дихальних шляхів у не сидячих пацієнтів. Його слід виконувати у всіх пацієнтів з неефективним відкашлюванням.

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

3.4. Вентиляція

Неінвазивну вентиляцію з позитивним тиском (NIV) слід використовувати у всіх немовлят, що демонструють симптоми [8–10,14,15], а також у не сидячих 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 гіперкнапії. Це також стосується слабких не сидячих 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 не сидячих пацієнтів доступні переконливі дані на користь розпочинання NIV з використанням клінічного титрування, приділяючи основну увагу виправленню газообміну та зменшенню роботи дихання.

Трахеотомна 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
Не сидячі пацієнти	Фізикальне обстеження Оцінка гіповентиляції (парціальний тиск діоксиду вуглецю в повітрі, що видихається, в кінці видиху, EtCO₂) Дослідження під час сну або пневмограми для всіх симптоматичних пацієнтів, або для визначення потреби розпочинати NIV Клінічна оцінка гастроезофагеального рефлюксу	Допоміжна очистка дихальних шляхів Пероральне відсмоктування 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 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 не сидячих 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

Сидячі пацієнти

Фізикальне обстеження
Спірометрія (якщо можливо, залежно від віку та можливості контакту)
Дослідження під час сну 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, павілізумаб 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

адекватного газообміну або в рамках дослідження під час сну.
Інтерфейси NIV мають бути прилаштовані кваліфікованим фізичним терапевтом, який повинен обрати два інтерфейси з різними контактними точками на шкірі. Не слід застосовувати муколітики протягом тривалого часу
Обстеження слід виконувати щод 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 прилаштовані кваліфікованим фізичним терапевтом, який повинен обрати два інтерфейси з різними контактними точками на шкірі. Не слід застосовувати муколітики протягом тривалого часу
За наявності слабкого відкашлювання або рецидивних інфекцій чи підозри на нічну гіповентиляцію слід негайно скерувати до пульмонолога

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 потребою
Стандартна імунізація, щорічна вакцинація від грипу і пневмококів

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 NaCl або дорназу-альфа (Pulmozyme®), оскільки дані, які б обґрунтовували застосування цих засобів, відсутні. Крім того, якщо 3% або 7% розчин NaCl використовується за межами терапевтичної потреби, це може знизити нормальну в'язкість секреції, збільшуючи таким чином навантаження секреції. Глікопіролат для лікування посиленої слинотечі слід застосовувати із дотриманням підвищених заходів безпеки, щоб пристосувати дозу для досягнення бажаного ефекту та уникнути пересихання секреції, що може призвести до виникнення слизових пробок. Консенсус щодо ін'єкції ботулінового токсину в слинні залози або інших методів з метою скоротити утворення секретів ротової порожнини досягнутий не був. Павілізумаб слід застосовувати під час сезону респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції (РС-інфекції), який визначається на основі регіональної активності РС-інфекції, протягом перших 24 місяців життя, а вакцинацію від грипу слід виконувати щороку після досягнення 6-місячного віку. Слід виконувати обстеження щодо наявності гастроєзофагеального рефлюксу і виконувати відповідне лікування.

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, дослідження під час сну 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 щонайменше 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 несидячих 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)

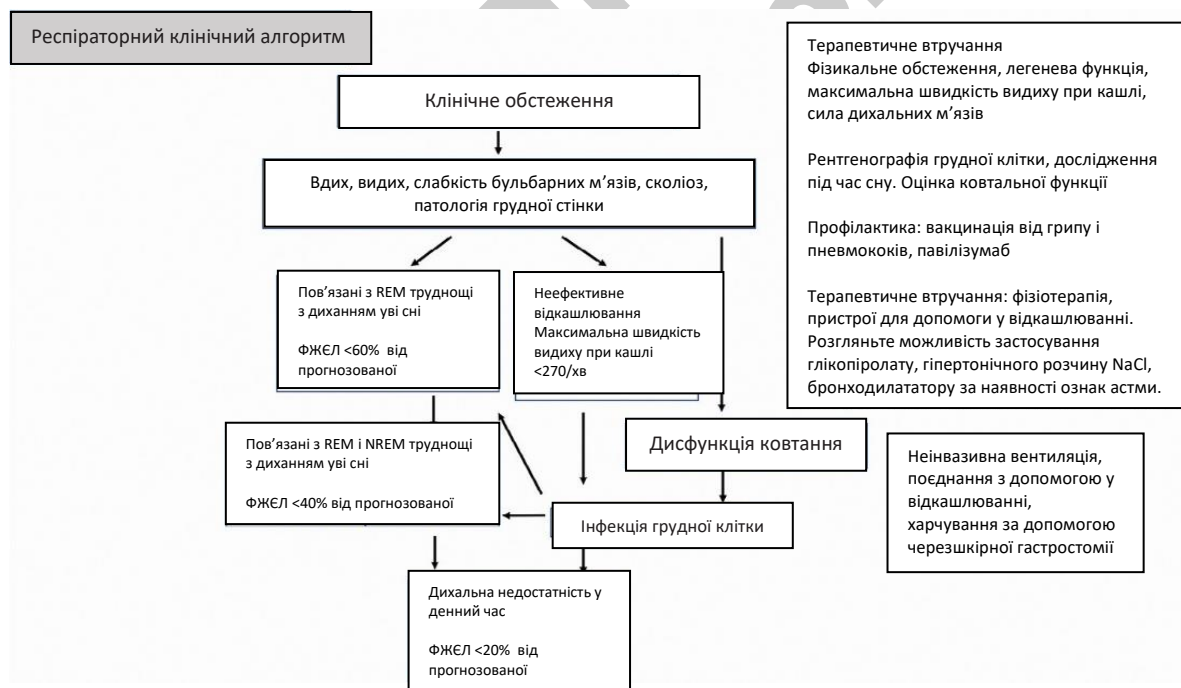


Рис. 1 Респіраторний клінічний алгоритм.

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

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

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

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 нейро м'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 дослідження під час сну. Також важливим є обстеження перед оперативним втручанням.

6.2. Терапевтичне втручання

Для ходячих пацієнтів з СМА упереджувальні терапевтичні заходи не показані. Підтримувальний догляд слід забезпечувати при 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 з СМА ґрунтується на суворих вимогах до респіраторного і багатопрофільного догляду, рекомендованого для амбулаторного лікування пацієнтів. Пацієнти з 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 уникання лікувального голодування [19–21]. Потреба у невідкладній госпіталізації може виникати у пацієнтів з 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 з 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 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 з 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 характеристики симптомів, а також вказівки щодо посилення заходів із догляду з конкретними рекомендаціями щодо очистки дихальних шляхів, вентиляції, харчування, відновлення втрати рідини, застосування антибіотиків 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 з СМА та іншими нейрому'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 сімей має бути список медичних потреб і перелік медичних працівників, які спеціалізуються у нейрому'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, що 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: • очистки дихальних шляхів, • вентиляція, • харчування, • відновлення втрати рідини, • застосування антибіотиків, • контактні особи у разі виникнення невідкладних ситуацій Загальне обстеження та оцінка ознак і симптомів Критерії/порогові значення для звернення у відділення невідкладної допомоги Інформація для служби невідкладної допомоги і медпрацівників, які забезпечують інтенсивну терапію	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. Незалежно від показання для госпіталізації найвищим пріоритетом має бути респіраторне обстеження і респіраторна підтримка 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) 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 Спосіб транспортування Направлення з приймального відділення Лікувальний заклад Персональне медичне обладнання під час транспортування	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 від дому до закладу інтенсивної терапії визначається індивідуально 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. Дітей і молодих людей с СМА типу I або II слід госпіталізувати у високоспеціалізований заклад, незалежно від того, чи ця госпіталізація є плановою або невідкладною. 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 нейром'язових розладах.

Служба невідкладної допомоги має бути укомплектована працівниками, 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 нейром'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 нейром'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; седация/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.
	Протоколи респіраторного догляду	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. 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 нейром'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 з 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 з СМА усіх типів слід розглядати низьких поріг для відстрочення елективної/не екстреної 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 секретів (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 запобігти 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 екстубації (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. Міркування щодо виписки з лікувального закладу

Планування виписки слід розпочати недовзі після поступлення пацієнта з метою визначити завдання з пацієнтом і сім'єю, персоналом стаціонару та лікарями з ланки 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], міркування щодо анестезії/седації [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 з 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 інтенсивного захворювання у пацієнтів з СМА усіх типів слід розглядати низький поріг для відстрочення елективної/не екстреної 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 оксигенізації.

Додаткові рекомендації, що не розглядалися під час дельфійських сесій, включають застосування новітніх генотипованих 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. Прогнозована поява заміни генів вірусними векторами та інших засобів, 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. Лікарські засоби, добавки та імунізація

До останнього часу вплив на перебіг СМА не було підтверджено для жодного виду медикаментозного лікування. У Кокранівському огляді, опублікованому в 2012 році, повідомляється про шість рандомізованих плацебо-контрольованих випробувань щодо лікування СМА з використанням креатину, фенілбутирату, габапентину, тиреотропін-вивільнювального гормону, гідроксисечовини та комбінованої терапії вальпроатом і ацетил-L-карнітином [36,37]. У жодному з цих досліджень не було продемонстровано статистично значущого ефекту на ефективність лікування учасників з СМА типу 2 і 3. В інших дослідженнях повідомлялося про використання інших можливих терапевтичних підходів, таких як застосування альбутеролу, бета-адренергічного агоніста, який продемонстрував обнадійливі показники покращення функціонального стану у відкритих дослідженнях [38,39].

Незважаючи на брак доказів, отриманих на основі рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, деякі з цих препаратів, особливо альбутерол, часто застосовуються в клінічній практиці в деяких країнах при лікуванні сидячих і ходячих пацієнтів.

Рекомендується застосування антибіотиків і лікарських засобів/додатків для забезпечення здорового стану кісток, таких як вітамін D і кальцій та біфосфонати, або препаратів для лікування гастроєзофагеального рефлюксу, за винятком вітаміну D, який рідко застосовується профілактично, а переважно за потреби або при його дефіциті. Ці питання розглядаються в розділах, присвячених стану 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 (Spinraza™), антисмисловий олігонуклеотид, для якого завершено клінічні випробування фази 3 за участі пацієнтів з 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 з 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 з 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.

8. Ураження інших органів

СМА є в першу чергу захворюванням мотонейронів, проте уражений білок SMN повсюдно експресується у всіх клітинах упродовж внутрішньоутробного та післяпологового розвитку [44–46]. З огляду на це тривають дискусії про можливий ступінь ураження інших тканин у пацієнтів з СМА. Результати декількох досліджень на тваринах та деякі описи клінічних випадків або невеликої серії випадків свідчать про ураження інших систем органів, таких як периферична нервова система, головний мозок, м'язи, серце, судинна система і підшлункова залоза (огляд представлено в [47–50]). Хоча ураження інших тканин може мати значення для терапевтичних підходів, явні клінічні прояви залучення інших органів спостерігаються тільки у меншості пацієнтів з СМА.

Гемодинамічно значимі пороки серця спостерігались у немовлят з СМА типу 1 з надзвичайно тяжким ступенем захворювання. У нещодавньому огляді публікацій [50,51] виявлено низку випадків з вродженими пороками серця, такими як дефекти міжпередсердної або міжшлункової перегородки. У всіх цих пацієнтів спостерігався тяжкий неонатальний дебют, також відомий як тип 0, з респіраторним дистресом при народженні. У всіх цих пацієнтів була тільки одна копія *SMN2* [51]. Серед пацієнтів з СМА типу 1, які демонстрували тривале виживання та отримували допоміжну штучну вентиляцію, у 15 з

63 пацієнтів (24%) спостерігалася тяжка симптоматична брадикардія, що вказувала на можливу супутню вегетативну дисфункцію [52]. Натомість ураження серця є набагато менш поширеним у пацієнтів з СМА типу 2 і 3. Про відхилення частоти серцевих скорочень повідомлялося у деяких пацієнтів з СМА типу 3 [53,54]. Результати нещодавніх досліджень, що проводилися за участі пацієнтів з СМА типу 2 і 3, свідчать про відсутність потреби регулярного спостереження за функцією серця у пацієнтів з СМА типу 2 і 3, оскільки імовірність того, що в цих пацієнтів розвинуться очевидні клінічні, ЕКГ або ехокардіографічні ознаки кардіоміопатії, є надзвичайно низькою [33,55].

Як зазначалося в розділі про харчування, повідомлялося про поодинокі випадки дисфункції підшлункової залози у пацієнтів з СМА, в тому числі цукровий діабет і зміни в метаболізмі глюкози [56]. Гіперлептинемія виявлена у пацієнтів з СМА типу 1, 2 і 3 [57]. Випадки мітохондріальної дисфункції були описані для пацієнтів та клітинних ліній нейронів людини [21,58,59]. Експерти досягли консенсусу, що спеціальні контрольні обстеження щодо ураження інших органів слід загалом виконувати на основі клінічних симптомів, і тому вони не є обов'язковими для більшості пацієнтів. До можливих винятків належать пороки серця у немовлят з СМА типу 1 тяжкого ступеня та моніторинг метаболізму глюкози у пацієнтів з усіма типами СМА. Незважаючи на знерухомлення багатьох пацієнтів з СМА профілактичне застосування антикоагулянтів не вважається необхідним за відсутності додаткових факторів ризику.

Оскільки інтратекальне введення нусінерсену цілеспрямовано направлено на мотонейрони [40], виникли занепокоєння, що симптоми або ознаки дисфункції у зв'язку з дефіцитом білка SMN можуть виникнути в інших тканинах за межами центральної нервової системи. Порушення моторної функції може зникнути, тоді як можуть з'явитися інші симптоми. Рекомендується здійснювати моніторинг пацієнтів, які проходять лікування нусінерсеном, щодо виникнення таких потенційних системних проблем.

9. Етичні міркування

Міжнародна багатопрофільна група, до складу якої входили лікарі, дослідники біоетики, представники батьків і

пацієнтів та фахівці з дитячого паліативного догляду, розглядала реалізацію паліативного догляду разом із пов'язаними етичними викликами.

У попередній версії рекомендацій щодо стандартного лікування [1] наголошувалося на відсутності консенсусу та суперечностях між паліативними та інтервенційними підходами. За відсутності терапії представники низки родин розглядали інтервенційний підхід, особливо трахеостомію, як створення конфлікту між якістю життя і тривалістю життя, продовжуючи страждання, радше ніж звільняючи від тягаря хвороби [26,52,60,61]. Попередній комітет досяг консенсусу, що незважаючи на брак морального імперативу виконувати будь-яку терапію, існує глибокий обов'язок представити варіанти догляду у справедливий і збалансований спосіб, надаючи точну інформацію про те, що вибір паліативної або інтервенційної підтримувальної терапії не є виключно вибором «або-або».

Оновлений огляд публікацій не приніс значного обсягу об'єктивних доказів і свідчить про брак консенсусу щодо стандартів паліативного догляду для СМА [62–65]. Таким чином, робоча група знову не змогла досягти консенсусу щодо паліативного догляду; їй вдалося лише визнати істотні етичні проблеми, що слід обов'язково розглядати в контексті догляду за пацієнтами з СМА, тепер також у світлі найновіших терапевтичних підходів. Група визначила 3 основні сфери для майбутнього аналізу: 1) поняття паліативного догляду для СМА; 2) Контроль перебігу захворювання у пацієнтів та прийняття рішень; 3) робота з очікуваннями.

Хоча поняття паліативного догляду визначалося та повторно інтерпретувалося багато разів, існує потреба розглядати це як постійний рефлексійний процес, особливо в контексті таких захворювань, як СМА, що не є статичними [66]. СМА, з усіма своїми ступенями тяжкості, не вписується в модель захворювання з перебігом, який невинно погіршується [67,68]. Нові терапії, що з'явилися останнім часом, створили достатні підстави для сподівань на зміни у прогнозах, проте перш ніж можна буде перейти до стандартного паліативного догляду за пацієнтами з СМА, слід додатково з'ясувати деякі питання [40,41], в тому числі вирішити, що означає паліативний догляд для всіх осіб, яких стосується СМА. Незважаючи на останні тенденції, що наголошують на ролі паліативного догляду як переважно покращення якості життя, та з початком реалізації такого догляду на перших етапах траєкторії захворювання, паліативний догляд надалі асоціюється з доглядом у термінальній стадії хвороби. Таким чином, існує потреба допомагати у зміні ставлення, розглядаючи паліативний догляд як такий, що відіграє важливу роль поруч із лікуванням хронічних виснажливих захворювань із довгостроковим прогнозом. Отже, основним завданням є відмова від дихотомної моделі, що розглядає активне лікування у протиставленні з паліативним доглядом, на користь взаємодоповнювальної моделі. Без сумніву, етичні проблеми не зникнуть, і для їх вирішення вимагатимуться як клінічні дані, так і добре обгрунтовані судження. Однією з таких проблем є необхідність нести тягар догляду, коли потрібно зрівноважити «терапевтичний індекс» між побічними ефектами та користю від лікування. Другим викликом є фази переходу на траєкторії захворювання, в яких прогресує захворювання вказує на доцільність переходу до паліативного догляду та відмови від лікування, направлено на продовження тривалості життя [69]. Необхідність впоратися з очікуваннями в такому змінному контексті, особливо якщо на очікування впливає чимало суперечливих точок зору, додає складності до завдання визначити стандарт лікування. Слід також враховувати обмеження ресурсів і культурні відмінності, особливо з огляду на те, що різний доступ до ресурсів у різних країнах світу робить нерівність неминучою.

Також з'являються нові питання щодо вибору паліативного догляду за пацієнтами, які беруть участь у клінічних випробуваннях [70]. Результати нещодавнього опитування лікарів-дослідників, клінічних експертів і координаторів досліджень з різних країн підкріплюють тезу про те, що в контексті досліджень обгрунтованим є заздалегідь визначений ступінь забезпечення лікувального харчування і респіраторної підтримки.

10. Висновки

Спінальна м'язова атрофія проявляється різноманітними фенотипами порушення моторної функції та пов'язаних супутніх розладів. Ефективний і дієвий контроль перебігу СМА вимагає координації зусиль багатьох лікарів-спеціалістів з метою вирішення поточних і передбачуваних проблем. Ці оновлені стандарти догляду розроблені з метою надання актуальної експертної думки щодо необхідного медичного догляду і, у відповідних випадках, контролю перебігу. Переглядаючи результати, ми були здивовані відмінностями між публікаціями та висновками дельфійських сесій. Хоча було досягнуто значного поступу в численних аспектах догляду, що мало величезний вплив на рівень виживаності, дебют захворювання і ступінь тяжкості ускладнень, публікації, в яких наведено докази цього, є нечисленними. У дуже незначній кількості публікацій докази були представлені на основі відповідного дизайну досліджень, а в більшості статей повідомлялося про клінічні спостереження та невеликі серії випадків. На відміну від цього, незважаючи на нечисленність рекомендацій, підкріплених доказами, за кожною темою досягався значний ступінь консенсусу серед експертів за багатьма складовими контролю перебігу СМА. За багатьма аспектами, такими як виконання хірургічного втручання на хребті і застосування апаратів для відкашлювання на ранніх етапах, більшість, а нерідко і всі експерти були переконані щодо впливу

цих рекомендацій на зміну природного перебігу захворювання. У таких випадках експерти доходили висновку, що хоча для більш систематичної оцінки ефективності рекомендацій доцільніше було б проводити великі рандомізовані дослідження, ступінь впливу на природний перебіг захворювання до і після впровадження рекомендацій був достатнім, щоб рекомендувати їхнє застосування у широкій практиці. Хоча через брак доказових публікацій складно отримати точну оцінку рівня ефективності окремих аспектів догляду, однозначні нещодавні покращення показника виживаності при СМА типу 1 і дебюту прогресування за всіма типами СМА підтверджують сукупний вплив застосування цих терапевтичних втручань.

Кінцева мета цих рекомендацій — постійно працювати над покращенням якості життя і зменшення тягаря захворювання для пацієнтів. Хоча чимало з цих міркувань орієнтовані на технологічні досягнення, всі вони починаються з ретельної оцінки клінічних симптомів і проявів та пов'язаних факторів ризику. Рекомендації тепер ґрунтуються на поточному функціональному статусі пацієнта: несидячі, сидячі та ходячі пацієнти. Слід обов'язково поважати самостійність пацієнта і батьків щодо прийняття рішень та етичні виміри захворювання. Тому ці рекомендації слід застосовувати з урахуванням потреб і багатосторонніх проблем окремого пацієнта, а не як сувору доктрину. До індивідуальних аспектів, які слід розглянути в кожному окремому випадку, належать вік пацієнта, загальний стан здоров'я і обсяг підтримувального догляду, доступ до кваліфікованого медичного обслуговування на місцях, ступінь забезпеченості послугами охорони здоров'я та нові варіанти лікування. Із появою першого схваленого лікарського засобу для лікування пацієнтів з СМА особливої ваги набуває поєднання оптимального медичного догляду з видами лікування, що докорінно змінюють природний перебіг захворювання. Це дозволило визначити запитання, що залишаються без відповіді у багатьох аспектах підтримувального догляду за пацієнтами з СМА та будуть стимулювати подальші дослідження. Подальші дослідження також необхідно проводити за іншими аспектами, такими як психічне та емоційне здоров'я або інші сфери, пов'язані з оптимізацією повсякденного життя. Хоча переважна більшість аспектів догляду стосується найтяжчих фенотипів захворювання із дебютом в дитячому віці, подальша робота також потрібна для вирішення проблем, пов'язаних зі старшими пацієнтами, в тому числі підлітками та дорослими особами. Подальша робота також необхідна для визначення нових моделей підтримки сімей і лікарів з метою покращення догляду на місцях і скорочення кількості візитів та госпіталізацій у високоспеціалізовані лікувальні заклади.

Подяки

Автори висловлюють вдячність Європейському нейром'язовому консорціуму (ENMC), TREAT-NMD, SMA Europe, SMA support UK, SMA Foundation, Cure SMA та італійському фонду Telethon за їхню підтримку.

Додаток: додатковий матеріал

Додаткові дані до статті містяться за посиланням [doi:10.1016/j.nmd.2017.11.004](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004).

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, Sinqee 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, Cutrer 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] Omgreen 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, Wolfier 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, Niranjana 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, Truong 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, Boukidis 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* 2009;29:2748–56.
- [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 Resp 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.