

Федеральные клинические
рекомендации (протоколы) по
диагностике и лечению спинальных
мышечных атрофий у детей

ПРОЕКТ

Авторы:

Влодавец Д.В.

Харламов Д.А.

Артемьева С.Б.

Белоусова Е.Д.

ПРОЕКТ

СОДЕРЖАНИЕ

- I. Определение
- II. Сокращения
- III. МКБ шифры
- IV. Частота
- V. Этиология
- VI. Патогенез
- VII. Классификация
- VIII. Диагностика
- IX. Дифференциальный диагноз
- X. Профилактика
- XI. Терапия
- XII. Список использованной литературы

Градация достоверности рекомендаций	Уровень убедительности доказательств*	Вид исследования
A	1a	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (испытаний) – РКИ
	1b	Отдельное рандомизированное контролируемое исследование
B	2a	Систематический обзор когортных исследований
	2b	Отдельное когортное исследование
C	3a	Систематический обзор исследований «случай-контроль»
	3b	Отдельное исследование «случай- контроль»
C	4	Исследование серии случаев
D	5	Мнение эксперта, которое не подвергалось прицельной критической оценке, или основанное на физиологии, результатах пробного исследования или на «основных принципах»

ПРОЕКТ

I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Спинальные мышечные атрофии – группа клинически и генетически гетерогенных наследственных заболеваний, вызванных прогрессирующей дегенерацией мотонейронов передних рогов спинного мозга. Начало заболевания варьирует от рождения до взрослого возраста.

II. СОКРАЩЕНИЯ

ВДПД – вентиляция с двухуровневым положительным давлением

ВППД – вентиляция с постоянным положительным давлением

ДНК – дезоксинуклеиновая кислота

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КФК – кретининфосфокиназа

НВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НГЗ – назогастральный зонд

СМА – спинальная мышечная атрофия.

РНК – рибонуклеиновая кислота

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭНМГ – электронейромиография

NAIP – сокр. от **Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein** (белок-ингибитор нейронального апоптоза – англ.)

NREM сон – non-rapid eye movement sleep (сон без быстрых движений глазных яблок – англ.)

REM сон – сокр. от **rapid eye movement sleep** (сон с быстрыми движениями глазных яблок – англ.)

SMN – сокр. от **Survival Motor Neuron** (ген «выживаемости мотонейрона» - англ.)

TREAT-NMD – сокр. от **Treat neuromuscular disorders** (лечение нервно-мышечных расстройств – англ.)

III.МКБ ШИФРЫ:

G 12 Спинальная мышечная атрофия и родственные синдромы.

G 12.0 Детская спинальная мышечная атрофия, I тип (Верднига-Гоффманна).

G 12.1 Другие наследственные спинальные мышечные атрофии.

G 12.2 Болезнь двигательного нейрона.

ПРОЕКТ

G 12.8 Другие спинальные мышечные атрофии и родственные синдромы.

G 12.9 Спинальная мышечная атрофия неуточненная

IV. ЧАСТОТА

Частота встречаемости спинальных мышечных атрофий составляет 1 на 6000-10000 новорожденных [American Journal of Medical Genetics 2002;110:301–307]. Частота носительства делеции 7 экзона гена SMN 1:50 человек [American Journal of Medical Genetics 2002;110:301–307].

Частота встречаемости бульбо-спинальной мышечной атрофии (синдрома Кеннеди) 1 на 50000 человек (является самой частой взрослой формой СМА) [Arch Neurol 2002;59:1921-1926].

V. ЭТИОЛОГИЯ

Генетическое заболевание, при котором возможны все типы наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный). Наиболее часто встречающаяся форма – ранняя детская с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Ген SMN ответственен за развитие спинальной мышечной атрофии раннего детского возраста с аутосомно-рецессивным типом наследования. Локализация гена – локус 5q13. При делеции 7 экзона в гене SMN развивается спинальная мышечная атрофия. Также могут быть вовлечены в заболевание близлежащие гены NAIP и p44.

Ген SMN кодирует белок, состоящий из 294 аминокислот и имеющий молекулярную массу около 38 кДа. Функции белка SMN: в ядре клеток является частью РНК-протеинового комплекса, участвует в формировании части сплайсесомы, которая катализирует пре-РНК-сплайсинг, связан с контролем синтеза белков и их изоформ; в аксонах принимает участие в аксональном транспорте мРНК, способствует росту нейронов и нервно-мышечного соединения.

Существует 2 гена SMN: SMN1 или теломерный SMN_t, и SMN2 или центромерный SMN_c, соответственно их расположению. 95% спинальных мышечных атрофий связаны с мутациями в гене SMN1.

ПРОЕКТ

Бульбо-спинальная мышечная атрофия Кеннеди связана с локусом Xq12, в котором находится ген NR3C3, кодирующий белок андрогенового рецептора. Имеет X-сцепленный тип наследования. Увеличение ЦАГ-повторов в 1 экзоне гена приводит к развитию заболевания.

Другие редкие формы спинальных мышечных атрофий представлены в таблице 2. Некоторые из них имеют единичные описания в мировой литературе, многие из которых специфичны для конкретных изолятов.

Таблица 2.
Другие формы спинальных мышечных атрофий

Заболевание	Белок/Ген	Сокращенное название (англ.)	Тип наследования	Локус	Номер в OMIM
Инфантильная спинальная мышечная атрофия с артрогриппозом	Убиквитин-активирующий фермент 1 (UBE1)	XL-SMA; SMAX2	X-сцепленный	Xp11.23	#301830
Проксимальная СМА с АД наследованием и взрослым дебютом	VAPB	Тип Финкеля, или поздний взрослый тип	АД	20q13.32	#182980
СМА: врожденная, непрогрессирующая, с преимущественным поражением нижних конечностей = лопаточно-перонеальная СМА	TRPV4	SPSMA	АД	12q24.11	#600175
Ранняя СМА с контрактурами	Двуголовый Д, дрозофилы, гомолог 2 (BICD2)		АД	9q22.31	#609797
СМА с доминирующей атрофией нижнего пояса конечностей	Динеин, цитоплазматический 1, тяжелая цепь 1 (DYN1H1)	SMA-LED	АД	14q32.31	#158600
Дистальная СМА, X-сцепленная 3	АТФаза, Cu ⁺⁺ -transporting, alpha polypeptide (ATP7A)	SMAX3	X-сцепленный	Xq21.1	#300489
Дистальная инфантильная СМА с параличом диафрагмы	Иммуноглобулин μ -связанный белок 2 (IGHMBP2)	DSMA3; SMARD1; HMN 6	АР	11q13.3	#604320
Понтоцеребеллярная гипоплазия с СМА	Vaccinia-связанная киназа 1 (VRK1)	PCH1A	АР	14q32.2	#607596
Понтоцеребеллярная гипоплазия с СМА	Экзосомы компонент 3 (EXOSC3)	PCH1B	АР	9p11	#614678
Синдром нижнего мотонейрона с ранним детским началом	PLEKHG5	DSMA4	АР	1p36.31	#611067
Дистальная моторная невропатия с ранним взрослым дебютом	DNAJ/HSP40 Гомолог, субсемейство В, член 2 (DNAJB2; HSJ1)	DSMA5; dHMN	АР	2q35	#614881

ПРОЕКТ

Проксимальная СМА с прогрессирующей миоклонус эпилепсией	N-Ацилсфинингозин Амидогидролаза 1 (ASAHI; Кислая церамидаза)	SMA-PME; SMAPME	АР	8p22	#159950
Дистальная наследственная моторная полиневропатия типа Джераш		DSMA 2; HMNJ	АР	9p21.1- p12	#605726
Синдром нижнего мотонейрона с поздним взрослым дебютом		SMAJ	АД	22q11.2- q13.2	#615048

АД – аутосомно-доминантный

АР – аутосомно-рецессивный

VI. ПАТОГЕНЕЗ

При подавлении синтеза белка SMN происходят следующие изменения: «неправильное» управление аксонами приводит к их чрезмерному ветвлению, снижению скорости роста аксонов, снижению размеров аксонов, аномальной кластеризации кальциевых каналов в конусе роста, формированию аномальных пресимпатических терминалей аксонов двигательных нейронов. При этом в спинном мозге происходит прогрессирующая потеря мотонейронов в передних рогах спинного мозга, что в первую очередь проявляется атрофиями проксимальных мышц конечностей.

VII. КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация часто встречающихся спинальных амиотрофий основывается на возрасте начала и характере клинических проявлений

Таблица 1.

Клиническая классификация типов СМА [<http://www.treat-nmd.eu/care/sma/care-standards>].

Тип СМА	Возраст дебюта заболевания	Максимальная функция	Естественный возраст наступления смерти	Типичные проявления
Тип 1 Болезнь Верднига- Гофманна	0-6 месяцев	Не сидит	До 2-х лет	Глубокая слабость и гипотония, трудности контроля головы, слабый крик и кашель, трудность с глотанием и выделением слюны, осложненное течение заболеваний из-за дыхательной недостаточности и аспирационной пневмонии
Тип 2 Хронический инфантильный	6-18 месяцев	Не стоит	Более 2-х лет	Задержка моторного развития и набора веса, слабый кашель, трепор рук, трепор рук,

ПРОЕКТ

типа				контрактуры и сколиоз
Тип 3 Болезнь Кугельберга- Веландер	Старше 18 месяцев	Стоит и ходит	Зрелый возраст	Мышечная слабость различной степени выраженности, крампи, контрактуры и гипермобильность суставов, потеря способности ходить с некоторого момента жизни
Тип 4 Поздний тип	В подростковом или взрослом возрасте	Могут потерять способность к самостоятельному передвижению	Зрелый возраст	Прогрессирующая проксимальная мышечная слабость, снижение сухожильных рефлексов, фасцикуляции

VIII. ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина СМА 1 типа (болезни Верднига-Гоффманна) характеризуется дебютом ранее 6 месяцев, симптомокомплексом «вялого» ребенка, колоколообразной формой грудной клетки, выраженной гипотонией, арефлексией, фасцикуляциями языка и проблемами с дыханием. Пациенты обычно погибают до 2 лет от дыхательной недостаточности, возникающей в результате интеркурентных инфекций.

При СМА 2 типа (или промежуточной форме) заболевание дебютирует с 6 месяцев. У больных также отмечается симптомокомплекс «вялого» ребенка, гипотония, арефлексия, фасцикуляции языка и проблемы с дыханием. Такие пациенты максимально способны самостоятельно сидеть и у них развиваются многочисленные контрактуры крупных суставов.

СМА 3 типа (болезнь Кугельберга-Веландер) может также начинаться в раннем детском возрасте, эти пациенты могут самостоятельно ходить. Пациенты обычно имеют слабость в подвздошных, четырехглавых и аддукторных мышцах, гипотонию, гипорефлексию и фасцикуляции языка. Некоторые из пациентов этой группы со временем утрачивают способность к самостояльному передвижению.

Тип 4 обычно имеет дебют во взрослом возрасте и медленно прогрессирует, а прогноз обычно более доброподобный.

Бульбоспинальная мышечная атрофия, или синдром Кеннеди, имеет дебют в среднем в возрасте около 30 лет (от 15 до 60 лет). В клинической картине отмечаются крампи и/или боли в мышцах, мышечная слабость, гинекомастия, дистальная слабость, слабость и атрофии языка, фасцикуляции. бульбарная дисфункция (дисфагия, аспирация, дизартрия, слабость жевательных мышц), трепет в руках постуральный и в движении. Симптомы, связанные с андрогеновой недостаточностью: гинекомастия в 50-70% случаев

ПРОЕКТ

(может быть асимметричной), снижение половой функции (олигоспермия), атрофия яичек, эректильная дисфункция.

При спинальных мышечных атрофиях диагностически значимыми являются следующие методы исследования: биохимический анализ крови, электронейромиография, ДНК-исследование генов. Биопсия мышечной ткани, ультразвуковое исследование мышц и резонансная томография мышц и головного мозга применяются в отдельных случаях.

В биохимическом анализе крови активность КФК может быть в пределах физиологической нормы, но иногда слегка повышена (до 2-3 раз).

При проведении электронейромиограммы (ЭНМГ) выявляются изменения, связанные с гибелью мотонейронов в спинном мозге, в виде снижения амплитуды интерференционной кривой, появления различных потенциалов спонтанной активности: фасцикуляций, фибрилляций, складывающихся в так называемый «ритм частокола». Скорости проведения импульса по периферическим двигательным волокнам могут быть как нормальными, так и немного сниженными за счет вторичных денервационных изменений.

Ультразвуковое исследование мышц и магнитно-резонансная томография мышц выявляют жировое замещение мышечной ткани. При проведении магнитно-резонансной томографии визуализируются характерный паттерн поражения, который является довольно специфичным для спинальной мышечной атрофии. Однако специфический паттерн поражения проявляется на поздней стадии заболевания.

При морфологическом исследовании биоптата мышц у больных со спинальной мышечной атрофией выявляются неспецифические признаки пучковой атрофии и группировки мышечных волокон. Большинство увеличенных мышечных волокон относятся к I типу. Все иммуногистохимические маркеры будут нормальными. Ультраструктурные изменения также будут неспецифическими.

Самым важным диагностическим исследованием больного с подозрением на СМА должен быть тест, определяющий мутацию гена SMN. Прямая ДНК диагностика позволяет определить наличие/отсутствие 7 и 8 экзонов генов SMN_t и SMN_c. Самым точным является количественный анализ, определяющий число копий генов SMN_t и SMN_c, что позволяет установить тип спинальной мышечной атрофии, а также является незаменимым для определения статуса носителя заболевания, что необходимо для

ПРОЕКТ

медицинско-генетического консультирования семей. В зависимости от количества копий гена SMN2 выделяют несколько типов спинальной мышечной атрофии см. Таблица 3.

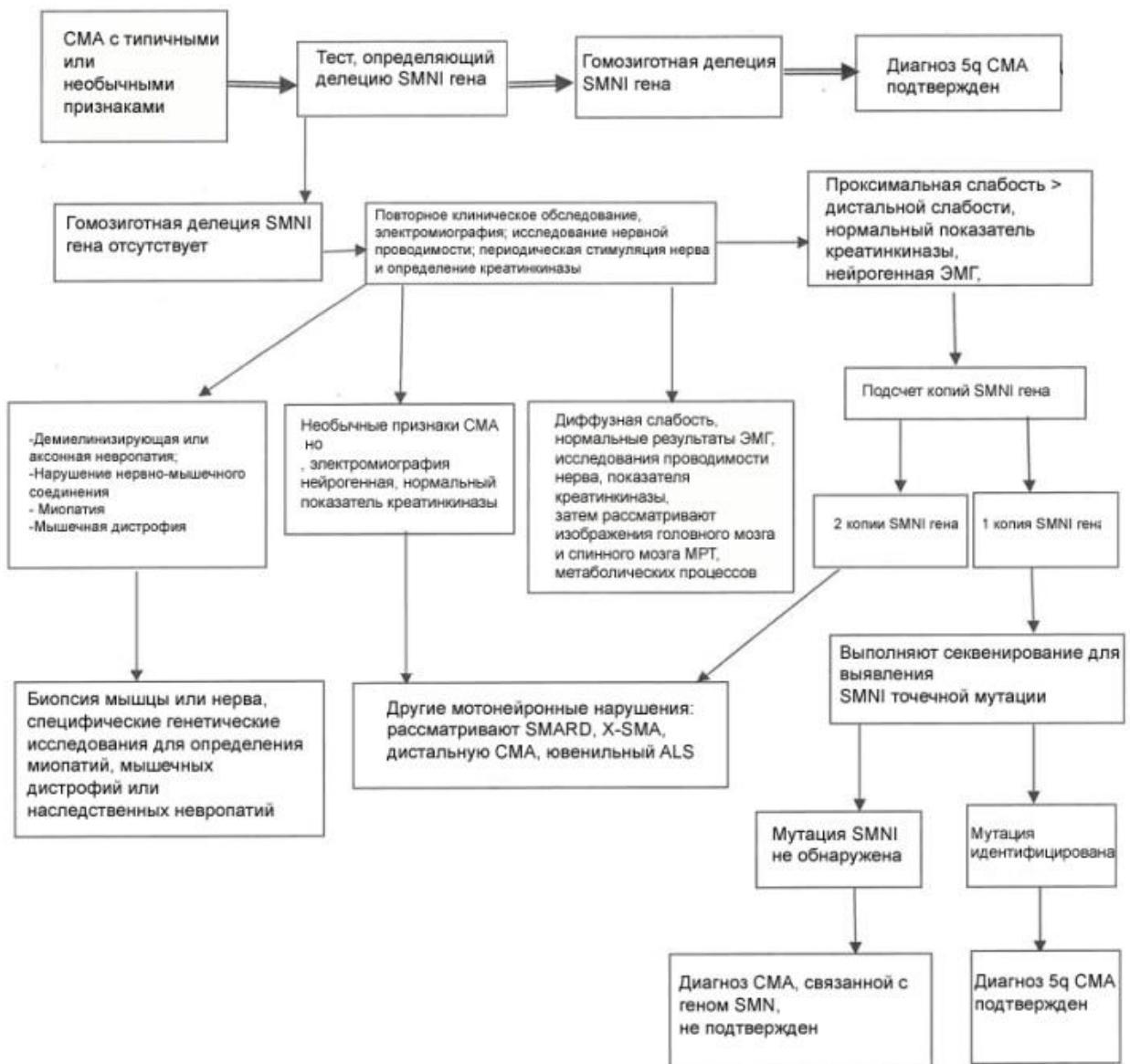
Таблица 3.
Зависимость клинической картины СМА от количества копий генов SMN1 и SMN2.
[Human Mutation 2000;15:228-237, J Med Genet 2003;40:e39-e42]

Тип СМА	Количество копий генов	Особенности клинической картины
СМА	Полное отсутствие обоих генов SMN1 и SMN2	Летальная ситуация
СМА тип 0	Нет SMN1 гена и 1 копия SMN2 гена.	Тяжелая мышечная слабость, смерть наступает до 1 месяца
СМА тип I	Преимущественно делеции SMN1 или несколько миссенс мутаций в SMN1; SMN2 обычно 2 копии.	Симптомокомплекс «вязлого» ребенка, смерть наступает до 2 лет.
СМА тип II	Мутации превращают ген SMN1 в SMN2; Копий гена SMN2 ≥ 3 копий; Могут встречаться миссенс точечные мутации.	Могут самостоятельно сидеть.
СМА тип III	Копий гена SMN2 ≥ 3 копий; Могут встречаться миссенс точечные мутации.	Могут самостоятельно ходить.

Другие диагностические тесты должны быть проведены только после получения отрицательного результата на делеции в гене SMN. При необходимости поиска точковых мутаций может применяться прямое автоматическое секвенирование гена SMNt.

Пошаговый алгоритм диагностической процедуры приведен на рисунке 1.

ПРОЕКТ



Комментарий к рисунку: Особенностью в России является проведение ЭНМГ перед генетическим тестированием, что связано, по всей видимости, с малодоступностью методов ДНК-диагностики.

Рисунок 1.

Алгоритм диагностической оценки при СМА
[<http://www.treat-nmd.eu/care/sma/care-standards>]

IX. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз должен проводиться в первую очередь с врожденными структурными миопатиями, врожденными мышечными дистрофиями,

ПРОЕКТ

митохондриальными миопатиями, различными заболеваниями, проявляющимися клиническим симптомокомплексом «вялого ребенка».

X. ПРОФИЛАКТИКА

На сегодняшний день в России возможно проведение прямой и косвенной ДНК-диагностики и пренатальной ДНК-диагностики, что резко снижает риск повторного рождения больного ребенка в семье.

XI. ТЕРАПИЯ

Постановка диагноза СМА ставит много вопросов подлежащих решению, как перед родственниками больного, так и перед несколькими смежными специалистами. Для комплексного решения таких вопросов членам семьи больного должна быть рекомендована консультация и дальнейшее наблюдение у специалиста располагающего опытом работы с детьми, страдающими СМА, и обладающего современной информацией о течении болезни, патогенезе, классификации фенотипов, прогнозе для больного, родительских ассоциациях больных СМА, возможности участия в клинических испытаниях новых препаратов/технических устройств.

Невролог должен составить вместе с семьей план многопрофильного наблюдения ребенка. План обычно включает консультирование и оказание помощи у пульмонолога, гастроэнтеролога, диетолога, ортопеда, реабилитолога, медицинского генетика, педиатра.

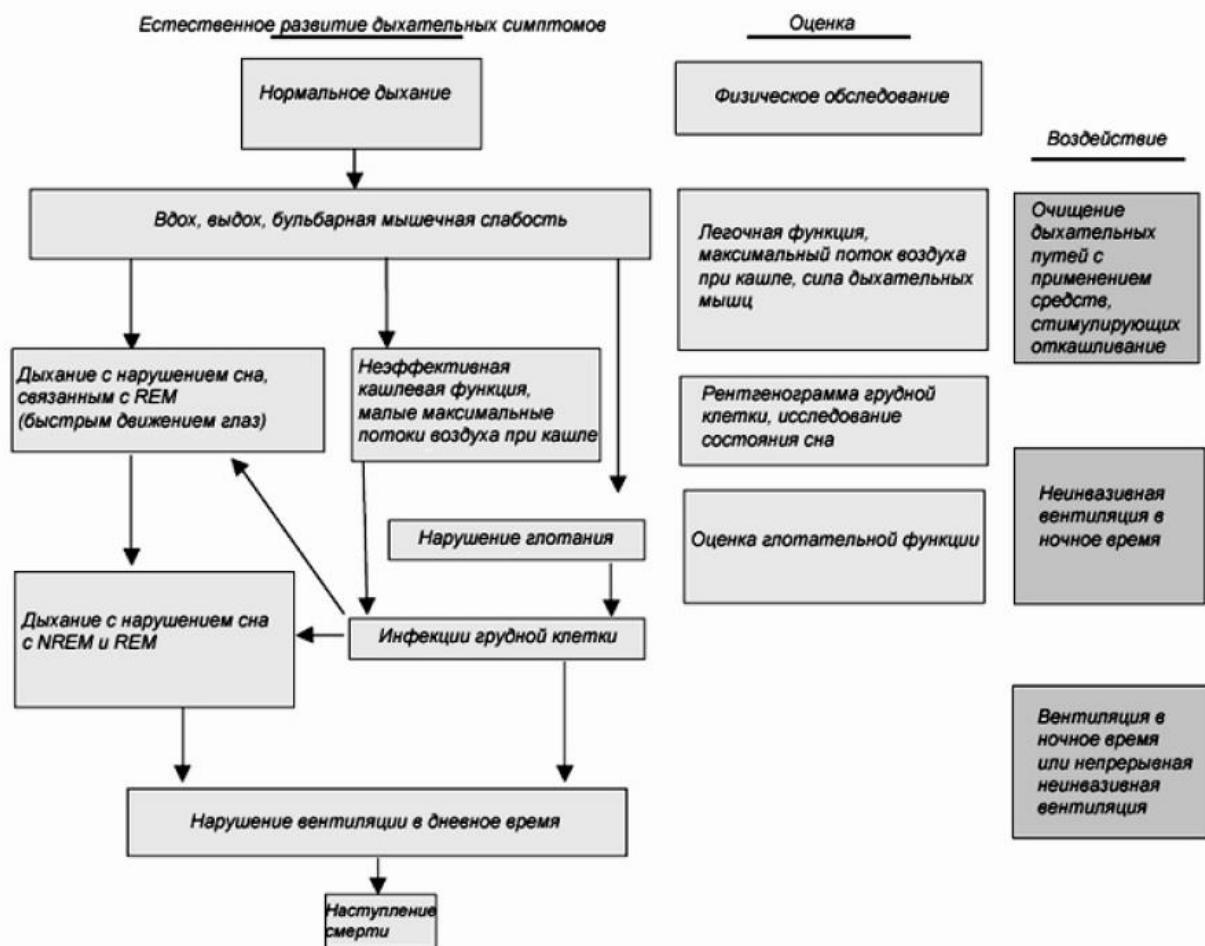
Ключевыми *проблемами, связанными с дыхательной системой* у детей со СМА, являются следующие:

- нарушение откашливания, приводящее к недостаточной очистке нижних дыхательных путей от секрета;
- гиповентиляция во время сна;
- недоразвитие грудной клетки и легких;
- повторные инфекции, которые усиливают мышечную слабость.

Легочные заболевания являются главной причиной заболеваемости и смертности при СМА 1 и 2 типов и могут встречаться у некоторой части больных со СМА 3 типа. Нарушение глотания и рефлюкс являются важными факторами, вносящими свой вклад в заболеваемость легочной патологией. В результате повторных инфекций дыхательных путей, ночной гипоксигенации и последующей гиповентиляции, а затем и гиперкапнии в

ПРОЕКТ

дневное время отмечается постепенно нарастающая тотальная дыхательная недостаточность. При нарушении дыхания во время сна следует обеспечить средства для дополнительной вентиляции легких, а также средства, облегчающие откашивание, если эффективность откашивания низкая. Поддержание проходимости дыхательных путей очень важно как в острых ситуациях, так и при рутинном уходе за больными со СМА.



Комментарий к рисунку: Исследование REM и NREM сна проводится при исследовании полисомнографии, которое в России не используется повсеместно.

Рисунок 2.

Объем исследований и лечебных мероприятий в зависимости от патологических изменений в дыхательной системе. [<http://www.treat-nmd.eu/care/sma/care-standards>]

Периодичность проведения оценки и мониторинга дыхательных функций зависит от клинического состояния и степени прогрессирования болезни у каждого больного.

ПРОЕКТ

Частота проведения оценки составляет в среднем один раз в 3-6 месяцев. Реже дыхательные функции оцениваются у пациентов, способных к самостоятельному передвижению, в стабильном состоянии, с большей частотой у лежащих больных, с нестабильным течением заболевания.

Объем медицинской помощи должен определяться по функциональным возможностям больного. Поэтому, с практической точки зрения, более полезна и далее будет использоваться, классификация больных по функциональному статусу (Европейский протокол TREAT-NMD):

- Дети, которые не могут сидеть без посторонней помощи («лежачие пациенты»);
- Дети, которые могут самостоятельно сидеть, но не могут ходить без посторонней помощи («сидячие пациенты»);
- Дети, которые могут самостоятельно ходить («ходячие пациенты»).

Детям, которые не могут сидеть без посторонней помощи, показано проводить следующие исследования:

- Физикальный осмотр: оценка эффективности откашливания, деформации грудной клетки и акта дыхания (частоты дыхания, наличия парадоксального дыхания), цвета кожных покровов;
- Кардио-респираторный мониторинг или полисомнографию для выявления признаков гиповентиляции;
- Пульсовую оксиметрию для контроля оксигенации крови чрескожным датчиком;
- Установление частоты инфекционных заболеваний и антибиотикотерапии за последние 6 месяцев болезни;
- Рентгенография грудной клетки в динамике для наблюдения и контроля дыхательных функций;
- Изучение функции глотания для поиска причин необъяснимого острого ухудшения дыхательных функций и повторных пневмоний. Данное исследование рутинно проводится в международной практике, малодоступно в России.

ПРОЕКТ

Детям, которые могут самостоятельно сидеть, но не могут ходить без посторонней помощи, рекомендуется проводить следующие исследования:

- Физикальный осмотр: оценка эффективности откашливания, деформации грудной клетки и акта дыхания (частоты дыхания, наличия парадоксального дыхания), цвета кожных покровов;
- Кардио-респираторный мониторинг или полисомнографию для выявления признаков гиповентиляции;
- Пульсовую оксиметрию для контроля оксигенации крови чрескожным датчиком;
- Установление частоты инфекционных заболеваний и антибиотикотерапии за последние 6 месяцев болезни;
- Осмотр позвоночника и рентгенографическую оценку сколиоза.

Детям, которые могут самостоятельно ходить, рекомендуется проводить следующие исследования:

- Физикальный осмотр: оценка эффективности откашливания, деформации грудной клетки и акта дыхания (частоты дыхания, наличия парадоксального дыхания), цвета кожных покровов;
- Оценку легочных функций: спирометрия, объем легких, функция дыхательных мышц;
- Установление частоты инфекционных заболеваний и антибиотикотерапии за последние 12 месяцев.

Профилактика дыхательной недостаточности. Практически важно обеспечить семью больного информацией о вариантах повседневного ухода, действиях в случае острых заболеваний, пред- и послеоперационного ухода.

Дети, которые не могут сидеть без посторонней помощи, – самая нестабильная группа; в связи с быстрым прогрессированием болезни на самом раннем этапе необходимо решить вопрос о неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) и очистке дыхательных путей. В продолжение обсуждения предпочтений семьи в отношении ухода должен быть выработан план с определенными объемами максимальной и минимальной помощи больному.

Задачи повседневного ухода:

ПРОЕКТ

- нормализовать газообмен,
- улучшить качество сна,
- облегчить домашний уход,
- свести к минимуму госпитализации и лечение в отделении интенсивной терапии,
- уменьшить тяжесть нагрузки, которая ложится на семью в связи с заболеванием у родственника.

Основными путями решения этих задач являются очистка дыхательных путей и НВЛ. Следует соблюдать основные принципы очищения дыхательных путей:

- Ручные и механические вспомогательные средства восстановления кашлевой функции рекомендованы для ежедневного использования у более тяжелых пациентов. Лица, осуществляющие уход за больным, должны быть обучены пользоваться этими средствами;
- Лица, осуществляющие уход за больным, должны также владеть техникой удаления легочного секрета, включая постуральный дренаж, и быть информированы о методах кинезотерапии грудной клетки (дренирующий массаж);
- Данные оксиметрии являются показателем эффективности терапии. Отсосы могут быть полезны для удаления секрета после того, как оказана помощь в откашливании.

Поддержка дыхательной функции:

- Безусловно необходима при наличии гиперкапнии в дневное время.
- Ночная НВЛ уменьшает симптомы нарушенного дыхания во время сна и улучшает качество жизни.
 - НВЛ должна комбинироваться с техникой очистки дыхательных путей.
 - Вентиляция с постоянным положительным давлением (ВППД) может быть рассмотрена как вариант для последующего перехода к вентиляции с двухуровневым положительным давлением (ВДПД).
 - Использование неинвазивной ВДПД с большой разницей давлений даже в течение коротких дневных периодов, может улучшить развитие грудной клетки и легких, а также уменьшить деформацию ребер и грудины у лежачих и сидячих больных.
 - Трахеотомия и её использование у лежачих больных - спорный вопрос и этическая дилемма. Существует большой спектр возможных вариантов, начиная от отказа

ПРОЕКТ

от поддержки дыхания до НВЛ и заканчивая трахеотомией и механической вентиляцией легких.

- Паллиативное лечение – вариант лечения для лежачих больных. Неинвазивная вентиляция может применяться как в качестве повседневного терапевтического средства, так и по мере надобности (в качестве паллиативного лечения). Основная цель – не допустить длительного пребывания в отделении интенсивной терапии и, по возможности, избежать трахеотомии. Если семья решила использовать средства поддержки дыхания, то рекомендуется НВЛ.

Дополнительные виды лечения: для всех функциональных групп пациентов рекомендуемыми дополнительными видами лечения являются применение антибиотиков, лечебное питание, устранение гастроэзофагального рефлюкса.

Течение СМА наиболее часто осложняется следующими **проблемами, связанными с питанием и состоянием желудочно-кишечного тракта:**

- Трудности, связанные с питанием и глотанием. Бульбарный синдром всегда присутствует у больных с тяжелыми формами СМА, он может быть причиной аспирационных пневмоний и, в конечном счете, приводить к смерти больного.
- Дисфункция ЖКТ. Нарушения моторики ЖКТ, которые включают запоры, задержку эвакуации содержимого желудка и потенциально опасный для жизни гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР).
- Нарушение роста и гипо-/гипертрофия. При ненадлежащем уходе отставание в росте неизбежно имеет место у лежачих больных, в то время как избыточный вес более характерен для сидячих и ходячих больных.

Подходы к решению проблем связанных с кормлением и глотанием. Решение данных проблем имеет перед собой основной целью снижение риска аспирации, повышение эффективности кормления и получение больным удовольствия от приема пищи:

- Изменение консистенции пищи. Полутвердая пища может компенсировать жевательную слабость и уменьшить продолжительность приема пищи. Густые жидкости более безопасны в отношении аспирации, чем более текучие.

ПРОЕКТ

- Подбор общего положения, а также головы и рук для достижения возможности самостоятельного питания, в том числе с использованием специальных приспособлений может улучшить безопасность и эффективность глотания.
- Использование активных пищевых добавок в случае выявленной недостаточности пищевого рациона. На необходимость использования пищевых добавок не влияет зондовое питание.
- Зондовое питание. Питание через гастральный зонд является оптимальным решением при недостаточной калорийности или опасности орального кормления, т.к. предотвращает заболеваемость, связанную с аспирациями, и не мешает прилеганию маски вентиляционной системы.

Гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР) – важная патология, определяющая смертность и заболеваемость у больных СМА. Жирная пища задерживает опорожнение желудка и повышает риск ГЭР.

Основные симптомы ГЭР: частые отхаркивания или рвота после приема пищи, позывы на рвоту, жалобы на дискомфорт в животе или груди, плохой запах изо рта, отрыжка пищей, отказ от еды из-за дискомфорта при глотании.

Оценка гастроэнтерологической патологии:

- Поиск ранних симптомов ГЭР (позывы на рвоту, отрыжка, урчание в животе после приема пищи).
- ЭГДС исследование верхних отделов ЖКТ для оценки возможности установки ГЗ, обнаружения аномалий строения и подтверждения наличия рефлюкса.
- Исследование моторики, включая лучевую диагностику, позволяет подтвердить задержку эвакуации содержимого желудка, что может усугублять течение ГЭР и приводить к преждевременному насыщению.

Ведение больных с ГЭР:

- Показано кратковременное использование антацидов (соды и т.п.) или ингибиторов секреции (антигистаминные препараты или ингибиторы протонного насоса (фамотидин, ранитидин, омепразол)) для симптоматического лечения. Однако длительное использование этих средств весьма нежелательно, т.к. сопряжено с повышенным риском гастроэнтеритов и пневмонии.
- При наличии задержки эвакуации содержимого желудка и недостаточной перистальтики показаны прокинетические средства.

ПРОЕКТ

- Применение пробиотиков, например ацидофильных и лактобацилл, с целью поддержания в норме кишечной флоры, в частности, после приема антибиотиков или при длительном применении антацидов, требует дальнейшего изучения.

Патология роста и проблема недостаточного/избыточного питания.

Дети больные СМА находятся в группе риска по отставанию в росте или набору избыточного веса. Отставание в росте частая проблема встречающаяся у лежачих больных и реже у сидячих, в то время как ожирение более распространено среди более сильных сидячих больных и ходячих. Снижение активности и уменьшение мышечной массы тела приводят к снижению расхода энергии в состоянии покоя и повышению риска ожирения.

Ортопедическая коррекция у больных СМА.

Мышечная слабость приводит к контрактурам и деформации позвоночника; существует высокий риск возникновения болей, связанных с патологией опорно-двигательного аппарата, остеопении и переломов.

Основные диагностические процедуры:

- Оценка объёма движений;
- Оценка мышечной силы и функциональных возможностей по каждой конечности и суставу;
- Оценка функциональных возможностей в целом — способность передвигаться, сидеть, обслуживать себя;
- Оценка необходимости протезирования;
- Рентгенография (позвоночного столба и других суставов);
- Оценка плотности кости. Диагностический метод выбора — денситометрия (двуэнергетическая рентгеноабсорбциометрия);
- Оценка необходимости ортопедической хирургии.

Ниже приведены рекомендации по диагностике и лечению ортопедической патологии в зависимости от функционального состояния.

Основные мероприятия по ортопедической коррекции у детей, которые не могут сидеть без посторонней помощи:

- Поддержание оптимальной позы: естественная и удобная поза должна определять выбор вспомогательного оборудования.
- Профилактика контрактур: шинирование может быть показано для сохранения объёма движений и предотвращения болевого синдрома.

ПРОЕКТ

- Лечение болевого синдрома.
- Стимуляция повседневной активности: игры и другие активные занятия как с использованием специальных приспособлений (например, облегченные игрушки), так и без них должны применяться в максимально возможной степени.
- Кресло-каталка: следует убедиться в максимальной функциональной независимости и комфортности пребывания в кресле.
- Протезирование функций конечностей — мобильные устройства поддержки верхних конечностей или эластичные материалы увеличивающие объём активных движений и функциональные возможности.
- Мероприятия по адаптации домашней (и др. окружающей) обстановки для обеспечения максимальной независимости больных за счет безопасности и доступности всех необходимых им средств.

Основные мероприятия по ортопедической коррекции у детей, которые могут самостоятельно сидеть, но не могут ходить без посторонней помощи:

Обследование:

- Оценка общего состояния двигательной функции;
- Рентгенография позвоночного столба и тазобедренных суставов.

Основные мероприятия:

- Обеспечение возможности перемещаться с помощью кресла-каталки.
- Мероприятия по адаптации домашней (и др. окружающей) обстановки для обеспечения максимальной независимости больных за счет безопасности и доступности всех необходимых им средств.
- Профилактика контрактур включает комплексы упражнений на растягивание, разработку объёма движений и иммобилизацию (тугое бинтование) контрактур. Курсы гипсования могут улучшить возможности стояния и переносимость иммобилизации. Применение ортопедических аппаратов может задержать развитие контрактур ахилловых сухожилий. Применение мобильных устройств поддержки верхних конечностей или эластичных материалов увеличивающих объём активных движений и функциональные возможности, также служит профилактике контрактур.
- Регулярные упражнения, включая плавание и адаптивные виды спорта, должны всячески поощряться, т.к. поддерживают физическую форму и выносливость больного.

ПРОЕКТ

- Пребывание в стоячем положении должно поощряться. Для больных, обладающих достаточной силой, должно быть рассмотрено применение облегченных седалищных и коленно-щиколоточно-стопных ортопедических аппаратов с нагрузкой на ногу или ортопедических устройств эквивалентной ходьбы, которые позволяют облегчить стояние и ходьбу с помощью других лиц;
- Применение ортезов и хирургической коррекции при патологии позвоночного столба (см. ниже).

Детям, которые могут самостоятельно ходить, рекомендуется проводить следующие мероприятия:

Обследование:

- Оценка общего состояния двигательной функции;
- Рентгенография позвоночного столба и тазобедренного сустава;
- Оценка объёма движения в суставах и наличия искривлений позвоночника;
- Оценка повседневной активности для определения необходимой помощи в перемещениях, адаптивном и др. вспомогательном оборудовании.
- Рентгенография других областей (не относящихся к позвоночному столбу).
- Измерение плотности кости целесообразно в случае травм от перегрузки, несчастного случая или падения.

Основные мероприятия:

- Использование кресла-каталки для перемещения на большие расстояния повышают мобильность и независимость больного.
- Профилактика контрактур и упражнения для сохранения подвижности суставов.
- Кинезотерапия и активное времяпрепровождение для сохранения выносливости и независимости и/или предотвращения/снижения инвалидизации.
- Хождение, при необходимости с использованием вспомогательных приспособлений, должно поощряться.
 - Регулярные упражнения должны всячески поощряться, т.к. поддерживают физическую форму и выносливость больного. Упражнения могут включать плавание, различные виды упражнений в воде (акватерапию), иппотерапию и адаптивные виды спорта.

ПРОЕКТ

- Мероприятия по адаптации домашней (и др. окружающей) обстановки для обеспечения максимальной независимости больных за счет безопасности и доступности всех необходимых им средств.
- Применение ортезов в случае начальных проявлений сколиоза и контрактур.
- Хирургическая коррекция патологии позвоночника (см. ниже)

Ранняя хирургическая коррекция сколиоза позволяет улучшить контроль позы, выносливость и внешний вид больного. Считается, что хирургическое лечение сколиоза предпочтительно у больных старше 2-х лет с выраженным и прогрессирующим искривлением позвоночника. Операция должна быть выполнена, пока легочная вентиляция сохраняется на адекватном уровне. Решение о хирургическом лечении должно приниматься с осторожностью у ходящих больных СМА, т.к. изменение сложившейся системы поддержки равновесия и легочной вентиляции может привести к потере способности к самостоятельной ходьбе. Подвыших бедра у больных СМА редко бывает болезненным и часто остается незамеченным. Хирургическое ограничение подвижности сустава часто не решает проблемы, т.к. отмечаются повторные подвыихи, поэтому в большинстве случаев операции желательно избегать и можно ограничиться консервативным лечением. Деформации стопы и голеностопного сустава делают ношение обычной обуви невозможным/неудобным, что может быть показанием для операции тенотомии.

Периоперационная подготовка

У больных СМА существует большой риск возникновения постнаркозных осложнений, которые могут привести к длительной интубации, внутрибольничной инфекции, трахеотомии и смерти. Важно, чтобы состояние дыхательной функции у больного было оптимизировано до операции. Показана дооперационная оценка, включающая следующие мероприятия:

- Измерение дыхательной функции и эффективности кашля;
- Рентген органов грудной клетки;
- Выявление нарушений дыхания во время сна;
- Выявление осложняющих факторов, включая анкилоз челюсти, орофарингеальную аспирацию, гастроэзофагеальный рефлюкс, состояние питания и наличие астмы.

ПРОЕКТ

Если результаты исследования функции дыхания и/или исследования сна патологические, то до оперативного вмешательства показано проведение ночной НВЛ и применения методик улучшения откашливания. Больного следует ознакомить с этими методиками до проведения оперативного вмешательства. Если возможны затруднения выполнения интубации в связи с челюстным анкилозом, интубация должна быть выполнена под контролем оптоволоконной бронхоскопии.

Постоперационный уход включает следующие мероприятия:

- Если больной в состоянии откашливать содержимое дыхательных путей и имеет относительно сохранную силу дыхательных мышц, то риск послеоперационных осложнений не превышает таковой у больных с другой патологией.
- Если слабость дыхательной мускулатуры имеет место до начала операции, то такой больной нуждается в непрерывном мониторинге дыхательных функций и активной тактике ведения.
- Если больной нуждался в средствах дыхательной поддержки до операции, то необходимо их немедленное применение в постоперационный период. Требуется предоперационная вспомогательная искусственная вентиляция легких во время сна и аналогичная вспомогательная искусственная вентиляция легких непосредственно после проведения операции.
- Экстубация и переход к НВЛ должны планироваться как промежуточный этап для возвращения к дооперационной системе дыхательной поддержки. Если больной нуждался в постоянной дыхательной поддержке до операции (посредством НВЛ или через трахеостому) или во время операции использовались миорелаксанты, то его перевод в отделение интенсивной терапии является обязательным.
- Желательно, чтобы больные имели при себе свои индивидуальные устройства для НВЛ и/или аспираторы для использования в послеоперационный период, поскольку в больницах может быть ограниченное количество таких устройств.
- Кислород у больных СМА должна применяться с осторожностью. Вторичная гипоксемия, обусловленная гиповентиляцией, может быть спутана с гипоксемией, обусловленной другими причинами, такими как закупорка слизью или ателектаз. Контроль конечного содержания углекислоты в выдыхаемом воздухе или через кожный контроль CO_2 или анализ содержания газов в артериальной крови поможет выбрать правильный режим применения кислорода.

ПРОЕКТ

- Адекватное обезболивание предупредит гиповентиляцию, связанную с обездвиживанием. Глубина обезболивания должна быть подобрана с учетом минимизации торможения дыхательных центров. Временное усиление дыхательной поддержки может быть необходимо для контроля послеоперационной боли.

Уход за больными в острый ситуации (острое респираторное заболевание, пневмония, внезапное ухудшение дыхательных функций).

Целью ухода за больными в острой ситуации является нормализация газообмена путем предупреждения ателектазирования и очищения дыхательных путей. В большинстве случаев, по возможности, эти задачи должны решаться с помощью НВЛ. Может быть полезным мониторинг газов в крови. Показано проведение мероприятий по очистке дыхательных путей при помощи ручных приёмов или механических приспособлений для усиления откашливания, постуральный дренаж, кинезотерапия грудной клетки. Показатели оксиметрии должны использоваться для оценки эффективности предпринимаемых мероприятий.

Дыхательная поддержка у лежачих и сидячих пациентов:

- Применение НВЛ в острый случаях предупреждает дыхательную декомпенсацию вызванную дополнительной нагрузкой в результате нарушения цикла дыхания, нарастанием слабости дыхательной мускулатуры и неэффективной очисткой дыхательных путей от секрета.
- Дневная НВЛ в комбинации с приёмами очистки дыхательных путей может потребоваться тем, кто уже использует ночную НВЛ.
- Для коррекции гипоксемии в НВЛ систему должен быть введен кислород. Однако этому должны предшествовать очистка дыхательных путей и оптимизация параметров положительного давления на вдохе и выдохе.
- Если НВЛ оказалась неэффективной, интубация и механическая вентиляция должны использоваться в качестве краткосрочной временной меры. После прекращения острой ситуации (выздоровления) и нормализации насыщения крови кислородом воздуха, необходима экстубация и возвращение к НВЛ.
- Решение о наращивании лечебных мероприятий, включая интубацию, должно быть принято заблаговременно.

ПРОЕКТ

• Вопрос о вентиляции посредством трахеотомии может быть рассмотрен в случае частых инфекционных острых пневмоний у лежачих больных, однако следует иметь в виду, что этот подход не всегда приводит к улучшению качества жизни и уменьшению количества госпитализаций. В любом случае, трахеотомия проводится в плановом порядке (не в острых ситуациях). Применение трахеотомии у сидящих больных не является оправданным.

• В случаях нарастающего дефицита дыхательной функции у лежачих больных может быть оправдано применение паллиативных подходов (например, НВЛ).

Дети, которые могут самостоятельно ходить, в острых ситуациях могут нуждаться в НВЛ в сочетании с техникой очищения дыхательных путей. Кислородная терапия и временная интубация должны проводиться по тем же принципам, что и у лежачих/сидящих больных. Если в острых ситуациях возникает необходимость применения НВЛ, то должен быть рассмотрен вопрос о наличии средств для проведения НВЛ дома.

Питание больных СМА с острой патологией (острое респираторное заболевание, пневмония, внезапное ухудшение дыхательных функций).

Больные СМА, особенно лежачие и сидячие, являются особенно уязвимыми в отношении катаболических процессов и голода, а также гораздо более склонны к гипогликемии связанной с голодом. Поэтому всем больным СМА необходимо избегать длительного голодания, особенно в периоды заболеваний. Питание должно быть оптимизировано для полного покрытия энергетических затрат в течение 4-6 часов с момента поступления больного с острой патологией, при этом может применяться энтеральное питание, парентеральное питание или комбинированный метод если нужно.

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ

Диагностический алгоритм действий при спинальной мышечной дистрофии

Ребенок с симптомокомплексом «вялого» ребенка

Клинический осмотр, электромиография, биохимический анализ крови с исследованием активности фермента креатининфосфокиназы (КФК)

ПРОЕКТ

Спинальная мышечная атрофия с типичными или нетипичными клиническими проявлениями

Генетическое исследование наличия делеций в гене SMN1

Генетическое исследование количества копий генов SMN1

Проведение секвенирования гена SMN1 для поиска точечных мутаций

Определение необходимости и проведение респираторной поддержки пациентов

Основные мероприятия по ортопедической коррекции у детей

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Этиологического лечения спинальных мышечных атрофий на сегодняшний день не существует. В XXI веке только начинается разработка патогенетических методов лечения СМА. И хотя были выявлены препараты, такие как вальпроевая кислота и сальбутамол, которые способны увеличивать синтез мРНК с гена SMN2, однако не проводилось крупных международных клинических исследований, направленных на выявление улучшения двигательной функции у больных со СМА.

Большинство традиционно применяемых препаратов (перечислены ниже) обладают общим неспецифическим механизмом действия и их применение имеет невысокий уровень доказательности.

L-Карнитин – аминокислота, природное вещество, родственное витаминам группы В. В отличие от витаминов, карнитин синтезируется в организме, поэтому его называют витаминоподобным веществом. В организме человека присутствует в тканях поперечнополосатых мышц и печени. Является фактором метаболических процессов, обеспечивающих поддержание активности кофермента А (КоА). В медицине используется для коррекции метаболических процессов. Оказывает анаболическое, антигипоксическое и антитиреоидное действие, активирует жировой обмен, стимулирует регенерацию,

ПРОЕКТ

повышает аппетит. L-Карнитин применяется в дозировке до 1000 мг/сутки курсами по 2 месяца. [5 уровень доказательности].

Коэнзим Q10 (кофермент Q₁₀, **убихинон**) — это группа коферментов — бензохинонов, содержащих хиноидную группу (отсюда обозначение Q) и содержащих несколько изопрениловых групп (например, 10 в случае кофермента Q₁₀). Убихиноны — это жирорастворимые коферменты, представленные преимущественно в митохондриях эукариотических клеток. Убихинон является компонентом цепи переноса электронов и принимает участие в окислительном фосфорилировании. Максимальное содержание убихинона в органах с наибольшими энергетическими потребностями, например, в сердце и печени. Кофермент Q принимает участие в реакциях окислительного фосфорилирования, является компонентом цепи переноса электронов в митохондриях. Ингибиторы убихинона останавливают реакции окислительного фосфорилирования. Кофермент Q является компонентом цепи переноса электронов, принимает участие в переносе электронов с NADH-дегидрогеназного комплекса (комплекс I) и сукцинатдегидрогеназного комплекса (II) на комплекс III, и участвует, таким образом, в синтезе АТФ. Также кофермент Q является антиоксидантом и, в отличие от других антиоксидантов, регенерируется организмом. Кроме того, кофермент Q восстанавливает антиоксидантную активность витамина Е — а-токоферола. Коэнзим Q10 применяется в дозировке 30-90 мг/сутки курсами по 2 месяца [5 уровень доказательности].

Церебролизин — ноотропное средство, комплексный препарат с нейротрофической активностью, который используется для лечения больных с различными неврологическими заболеваниями, такими как ишемический и геморрагический инсульты, сосудистая деменция, включая болезнь Альцгеймера. Представляет собой комплекс низкомолекулярных пептидов, получаемый с помощью ферментного расщепления очищенных белков мозгового вещества свиньи. Активная фракция представлена пептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 000 дальтон. В связи с комплексной природой церебролизина точный механизм его действия остается неизвестным. Церебролизин применяется в виде внутримышечных инъекций по 1,0-2,0 мл курсами по 10-15 раз. Может применяться в составе фармакорефлексотерапии. [5 уровень доказательности].

Актовегин — препарат, содержащий низкомолекулярные пептиды и производные аминокислот. Актовегин, будучи гемодериватом, который получают посредством диализа

ПРОЕКТ

и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 дальтон), содержит только физиологические вещества. На молекулярном уровне Актовегин вызывает увеличение утилизации и потребления кислорода (повышает устойчивость к гипоксии), повышает энергетический метаболизм и потребление глюкозы. Суммарный эффект всех этих процессов заключается в усилении энергетического состояния клетки, особенно в условиях недостаточности. Актовегин применяется в виде внутримышечных инъекций по 1,0-2,0 мл курсами по 10-15 раз. Может применяться в составе фармакорефлексотерапии. [5 уровень доказательности]

Солкосерил – представляет собой депротеинизированный гемодиализат, содержащий широкий спектр низкомолекулярных компонентов клеточной массы и сыворотки крови молочных телят с молекулярной массой 5000 Д (гликопротеиды, нуклеозиды и нуклеотиды, олигопептиды, аминокислоты). Установлено, что Солкосерил обладает следующими свойствами: улучшает транспорт кислорода и глюкозы к клеткам, находящимся в условиях гипоксии; повышает синтез внутриклеточного АТФ и способствует увеличению доли аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования; активизирует репаративные и регенеративные процессы в тканях; стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена стенки сосудов. Солкосерил применяется в виде внутримышечных инъекций по 1,0-2,0 мл курсами по 10-15 раз. [5 уровень доказательности].

Витамины В1, В6, В12 (Нейромультивит) – патентованный комбинированный поливитаминный лекарственный препарат. Применяется при различных заболеваниях, ассоциирующихся с недостаточностью витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂): алкогольная и диабетическая нейропатии, кожные заболевания и т. д. Установлено, что в этих случаях «Нейромультивит» может рассматриваться в качестве полноценной замены инъекционной комплексной терапии указанными витаминами. Стимулирует метаболизм в ЦНС, регенерацию нервной ткани, оказывает анальгезирующее действие. Фармакодинамика препарата определяется свойствами входящих в его состав витаминов. Тиамин (витамин В1) в организме человека в результате процессов фосфорилирования превращается в кокарбоксилазу, которая является коферментом многих ферментных реакций. Тиамин играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене. Активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах. Пиридоксин (витамин В6) необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной

ПРОЕКТ

системы. В фосфорилированной форме является коферментом в метаболизме аминокислот (декарбоксилирование, переаминирование и др.). Выступает в качестве кофермента важнейших ферментов, действующих в нервных тканях. Участвует в биосинтезе многих нейромедиаторов — таких как допамин, норадреналин, адреналин, гистамин и ГАМК (гамма-аминомасляная кислота). Цианокобаламин (витамин В12) необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, также участвует в ряде биохимических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма — в переносе метильных групп (и других одноуглеродистых фрагментов), в синтезе нуклеиновых кислот, белка, в обмене аминокислот, углеводов, липидов. Оказывает благоприятное влияние на процессы в нервной системе (синтез нуклеиновых кислот и липидный состав цереброзидов и фосфолипидов). Коферментные формы цианокобаламина — метилкобаламин и аденоцилкобаламин необходимы для репликации и роста клеток. Витамины В1, В6, В12 применяются курсами, по 1-2 месяца. Нейромультивит дается по 1-2 таблетки в сутки. [5 уровень доказательности].

Витамин Е — группа жирорастворимых биологически активных веществ (токоферолы и токотриенолы), проявляющих антиоксидантные свойства. В природе существует в виде смеси четырёх структурных изомеров токоферолов и четырёх соответствующих им токотриенолов, отличающихся^[1] биологической активностью и исполняемыми в теле функциями. Витамин Е — жирорастворимый витамин, он растворяется и остается в жировых тканях тела, тем самым уменьшая потребность в потреблении больших количеств витамина. Токоферол — главный антиоксидант в пище. Витамин Е применяется курсами по 10-20 МЕ в сутки. [5 уровень доказательности].

Вальпроаты — оказывают миорелаксирующее, седативное действие, проявляют противоэпилептическую активность при всех типах эпилепсий. Вальпроаты повышают содержание ГАМК в центральной нервной системе за счет ингибиции ГАМК-трансферазы, а также уменьшением обратного захвата ГАМК в тканях головного мозга. В единичных наблюдениях показано, что применение препаратов вальпроевой кислоты может приводить к увеличению синтеза мРНК, а затем и белка SMN, что впоследствии может улучшать клиническое течение заболевания. Применение вальпроатов носит экспериментальный характер и не может быть рекомендовано для пациентов младше 1 года из-за высокого риска возникновения побочных эффектов; после 1 года средняя

ПРОЕКТ

дозировка вальпроевой кислоты может составлять 10-20 мг/кг/сутки. [5 уровень доказательности].

Сальбутамол – (2-трет-Бутиламино-1-(4-окси-3-оксиметил-фенил)-этанол) – бронхорасширяющий препарат из группы селективных агонистов β_2 -адренорецепторов. Действует быстро, в связи с чем применяется для купирования приступов бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких, а также при хроническом бронхите. В связи с короткой продолжительностью действия не подходит для предупреждения приступов астмы. Чаще всего применяется для ингаляций в порошке или аэрозоле, существуют также таблетированные формы и сиропы для приема внутрь. Считается, что постоянное применение сальбутамола может приводить к увеличению синтеза мРНК, а затем и белка SMN, что впоследствии может улучшать клиническое течение заболевания. Сальбутамол является экспериментальным препаратом и должен назначаться с осторожностью, может применяться в дозировках по 2–4 мг 4 раза в сутки; максимальная доза — 32 мг/сутки. [5 уровень доказательности].

Для лечения ГЭР применяются следующие препараты:

Мотилиум – прокинетик II поколения, предназначенный для лечения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, сопровождающихся снижением моторно-эвакуаторной функции, а также противорвотное лекарственное средство. Мотилиум должен назначаться гастроэнтерологом по строгим показаниям; применяется за 15–30 мин до еды и перед сном (при необходимости) в дозировках до 10 мг (1 табл.) 3 раза в сутки [5 уровень доказательности]

Тримедат – регулятор моторики ЖКТ. Действуя на энкефалинэргическую систему кишечника, является регулятором его перистальтики. Обладая сродством к рецепторам возбуждения и подавления, оказывает стимулирующее действие при гипокинетических состояниях гладкой мускулатуры кишечника и спазмолитическое - при гиперкинетических. Препарат действует на всем протяжении ЖКТ, снижает давление сфинктера пищевода, способствует опорожнению желудка и усилиению перистальтики кишечника, а также способствует ответной реакции гладкой мускулатуры толстой кишки на пищевые раздражители. Восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника при различных заболеваниях ЖКТ, связанных с нарушениями моторики. Тримедат должен назначаться гастроэнтерологом по строгим показаниям; применяется в дозировках: для детей 3-5 лет по 25 мг x 3 раза в сутки; для детей 5-12 лет

ПРОЕКТ

по 50 мг x 3 раза в сутки, старше 12 лет по 100–200 мг 3 раза в сутки. [5 уровень доказательности]

Антациды – (алюминия фосфат) предназначены для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта путем нейтрализации соляной кислоты, содержащейся в желудочном соке. Входящий в состав антацидов активный компонент – фосфат алюминия – стал основой для производства целого ряда антацидных препаратов. Фосфат алюминия, вступая в контакт с соляной кислотой, нейтрализует ее путем образования фосфата алюминия. В состав антацидов входит также гидроксид магния, который, помимо нейтрализации соляной кислоты, устраняет способность фосфата алюминия провоцировать запоры. Активное применение в медицинской практике обусловлено антацидными, обволакивающими, гастропротекторными и адсорбирующими свойствами. Благодаря D-сорбируту, входящему в состав антацидов, препарат способен выполнять функции слабительного средства и усиливать желчеотделение. Действие антацидов наблюдается в течение длительного промежутка времени. Препарат вторично не усиливает выделение соляной кислоты и не вызывает метеоризм, поскольку регуляция кислотности соляной кислоты происходит равномерно без образования пузырьков углекислого газа. Применение антацидов не провоцирует резкого сдвига pH желудка в щелочную сторону, не вызывает увеличение pH крови, а также не нарушает водно-электролитного равновесия и не способствует камнеобразованию в мочевыводящих путях. Например, препарат фосфалюгель применяется у детей старше 6 лет по 1–2 пакетика 2–3 раза в сутки. [5 уровень доказательности]

XIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amato, A. A., Prior, T. W., Barohn, R. J., Snyder, P., Papp, A., Mendell, J. R. Kennedy's disease: a clinicopathologic correlation with mutations in the androgen receptor gene. *Neurology* 43: 791-794, 1993.
2. Andreassi, C., Angelozzi, C., Tiziano, F. D., Vitali, T., De Vincenzi, E., Boninsegna, A., Villanova, M., Bertini, E., Pini, A., Neri, G., Brahe, C. Phenylbutyrate increases SMN expression in vitro: relevance for treatment of spinal muscular atrophy. *Europ. J. Hum. Genet.* 12: 59-65, 2004.
3. Brichta, L., Holker, I., Haug, K., Klockgether, T., Wirth, B. In vivo activation of SMN in spinal muscular atrophy carriers and patients treated with valproate. *Ann. Neurol.* 59: 970-975, 2006.
4. Chong, J. X., Ouwinga, R., Anderson, R. L., Waggoner, D. J., Ober, C. A population-based study of autosomal-recessive disease-causing mutations in a founder population. *Am. J. Hum. Genet.* 91: 608-620, 2012.
5. Czeizel, A., Hamula, J. «A Hungarian study on Werdnig-Hoffmann disease». *J. Med. Genet.* 26: 761-763, 1989.
6. Dejager, S., Bry-Gauillard, H., Bruckert, E., Eymard, B., Salachas, F., Leguern, E., Tardieu, S., Chadarevian, R., Giral, P., Turpin, G. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J. Clin. Endocr. Metab.* 87: 3893-3901, 2002.
7. Hendrickson, B. C., Donohoe, C., Akmaev, V. R., Sugarman, E. A., Labrousse, P., Boguslavskiy, L., Flynn, K., Rohlfs, E. M., Walker, A., Allitto, B., Sears, C., Scholl, T. «Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America». (Letter) *J. Med. Genet.* 46: 641-644, 2009.
8. Lunn, M. R., Wang, C. H. «Spinal muscular atrophy». *Lancet* 371: 2120-2133, 2008.
9. Oprea, G. E., Kroeber, S., McWhorter, M. L., Rossoll, W., Mueller, S., Krawczak, M., Bassell, G. J., Beattie, C. E., Wirth, B. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Science* 320: 524-527, 2008.
10. Wang C.H., Finkel R.S., Bertini E.S., Schroth M., Simonds A., Wong B., Aloysius A., Morrison L., Main M., Cramford T.O., Trela A. «Consensus Statement for Atandart of Care in Spinal Muscular Atrophy». *J Child Neurol.* 2007. 22:1027.

ПРОЕКТ

11. Wilson, R. B., Ogino, S. «Carrier frequency of spinal muscular atrophy». (Letter) Lancet 372: 1542 only, 2008.
12. Wirth, B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). Hum. Mutat. 15: 228-237, 2000.
13. <http://www.treat-nmd.eu/care/sma/care-standards>.
14. <http://www.dnalab.ru/diseases-diagnostics/spinal-muscular-atrophy>.
15. <http://neuromuscular.wustl.edu/synmot.html>.