

Гений ортопедии. 2023;29(2):167-172.*Genij Ortopedii.* 2023;29(2):167-172.

Научная статья

УДК 616.74-009.5-053.2-08

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-2-167-172>**Оценка периоперационного статуса детей с СМА на фоне терапии нусинерсеном при реконструктивных ортопедических вмешательствах****В.В. Евреинов¹✉, А.В. Лукоянова¹, Д.А. Попков¹, Т.А. Жирова²**¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия² Уральский институт травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина, Екатеринбург, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Вадим Викторович Евреинов, Evreinov2020@mail.ru**Аннотация**

Хирургические методы лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) у детей направлены на улучшение их позиционирования и сохранение возможности вертикализации. Оценка неврологического, соматического, двигательного статуса пациентов, индивидуальный подбор лекарственных препаратов для анестезии и седации на этапе планирования оперативных вмешательств позволяют анестезиологу-реаниматологу избежать периоперационных нежелательных явлений. **Цель.** Сравнить течение периоперационного периода у детей с СМА, получавших патогенетическую терапию нусинерсеном, с контрольной группой при ортопедической коррекции приобретенных деформаций костей скелета. **Материалы и методы.** В ретроспективный анализ за период с 2019 по 2021 год включено 23 ребенка. В зависимости от проводимой патогенетической терапии дети с СМА были разделены на 2 группы. В основную группу (СМА+Н) вошло 9 человек, которые получали нусинерсен, в группу контроля (ГК) – 14 человек без терапии антисмысловыми олигонуклеотидами. Оценивали сопутствующую патологию, гемодинамические показатели, кровопотерю, потребность в анальгетиках, осложнения. **Результаты.** Зарегистрированы незначительные различия между группами на основании расширенной шкалы Хаммерсмит (HFMSE). При этом схожая коморбидная патология, выраженность дыхательной недостаточности и отсутствие различий по частоте применения НИВЛ свидетельствовали о сопоставимости групп. Вероятно, это связано с поздним началом специфического лечения СМА, дегенеративными изменениями в мотонейронах, жировым перерождением мышечной ткани. **Заключение.** Прием нусинерсена у пациентов со СМА II-III типа на фоне длительного периода болезни, выраженных неврологических и дыхательных расстройств не приводит к значительному регрессу симптоматики в периоперационном периоде. Факт терапии антисмысловыми олигонуклеотидами при выраженной мышечной гипотонии не исключает риск развития нежелательных явлений в периоперационном периоде у детей со СМА II-III типов при ортопедической коррекции деформаций костей скелета.

Ключевые слова: СМА, неврологический статус, патогенетическая терапия, ортопедические вмешательства

Для цитирования: Евреинов В.В., Лукоянова А.В., Попков Д.А., Жирова Т.А. Оценка периоперационного статуса детей с СМА на фоне терапии нусинерсеном при реконструктивных ортопедических вмешательствах. *Гений ортопедии.* 2023;29(2):167-172. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-2-167-172. EDN: LXYOMI.

Original article

Assessment of the perioperative status in children with SMA receiving nusinersen and undergoing reconstructive orthopedic interventions**V.V. Evreinov¹✉, A.V. Lukoyanova¹, D.A. Popkov¹, T.A. Zhironova²**¹ Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation² Ural Institute of Traumatology and orthopedics named after V. D. Chaklin, Ekaterinburg, Russian Federation**Corresponding author:** Vadim V. Evreinov, Evreinov2020@mail.ru**Abstract**

Surgical methods for treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in children are aimed at improving their positioning and maintaining the ability of verticalization. Assessment of neurological, somatic and motor status of patients, individual selection of drugs for anesthesia and sedation at the stage of planning surgical interventions allow the anesthesiologist/resuscitator to avoid perioperative adverse events. **Purpose** To compare the course of the perioperative period in children with SMA who received pathogenetic therapy with nusinersen with the control group during orthopedic correction of acquired skeletal deformities. **Materials and methods** The retrospective analysis for the period from 2019 to 2021 included 23 children. Depending on the ongoing pathogenetic therapy, children with SMA were divided into 2 groups. The main group (SMA+N) included 9 children who received nusinersen; the control group (CG) included 14 children without antisense oligonucleotide therapy. Co-morbidities, hemodynamic parameters, blood loss, need for analgesics and complications were studied. **Results** Insignificant differences between the groups were recorded based on the Hammersmith Extended Scale (HFMSE). At the same time, similar comorbid pathology, the severity of respiratory failure, and the absence of differences in the frequency of the NIV application indicated that the groups were comparable. This is probably due to the late start of SMA treatment, degenerative changes in motor neurons, and fatty degeneration of muscle tissue. **Conclusion** Intake of nusinersen in patients with SMA type II-III and a long period of illness, severe neurological and respiratory disorders do not lead to a significant regression of symptoms in the perioperative period. The therapy with antisense oligonucleotides in severe muscle hypotonia does not exclude the risk of adverse events in the perioperative period in children with SMA type II-III during orthopedic correction of skeletal deformities.

Keywords: spinal muscular atrophy, neurological status, pathogenetic therapy, orthopaedic interventions

For citation: Evreinov V.V., Lukoyanova A.V., Popkov D.A., Zhironova T.A. Assessment of the perioperative status in children with SMA receiving nusinersen and undergoing reconstructive orthopedic interventions. *Genij Ortopedii.* 2023;29(2):167-172. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-2-167-172

ВВЕДЕНИЕ

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – нервно-мышечное заболевание, связанное с делецией или мутацией в гене SMN1, снижением синтеза белка SMN (белка выживаемости двигательных мотонейронов) и дегенерацией альфа-мотонейронов в спинном мозге.

Клинически СМА проявляется разной степенью выраженности бульбарного синдрома, прогрессирующей симметричной мышечной слабостью [1, 2]. На этом фоне нейрогенный кифосколиоз, деформация грудной клетки, подвывихи или вывихи бедер, контрактуры

крупных суставов нижних конечностей, спонтанные переломы вследствие остеопении дополнительно ограничивают активность пациентов, снижают их функциональные возможности, являются источником хронической боли, приводят к тяжелой инвалидности и потере функции повседневной деятельности [3-7].

На сегодняшний день в России патогенетическая терапия СМА проводится нусинерсеном. Данный препарат представляет собой антисмысловые олигонуклеотиды, которые видоизменяют сплайсинг премессенджерной РНК гена SMN2 и способствуют увеличению продукции полноразмерного белка SMN. Стратегии хирургического лечения направлены на устранение искривлений позвоночника с помощью задних инструментальных динамических систем, выполнение многоуровневых сухожильно-мышечных вмешательств и корригирующих остеотомий костей конечностей для улучшения позиционирования больных, а также сохранения возможности их вертикализации [8-11].

Кардиомиопатия, дисфункция верхних дыхательных путей, снижение способности откашливать и эвакуировать трахеобронхиальный секрет, респираторная недостаточность – основные, часто диагностируемые

нарушения у детей с СМА [12, 13]. В сочетании с коморбидными заболеваниями вопросы, касающиеся обеспечения адекватного венозного доступа, проходимость исходно трудных дыхательных путей, профилактики пролонгированного действия недеполяризующих миорелаксантов и развития рабдомиолиза, индуцируемого применением сукцинилхолина или галогенсодержащих ингаляционных анестетиков, требуют решения на этапе подготовке к операции [14].

Таким образом, при планировании хирургических вмешательств у пациентов с СМА оценка неврологического, соматического, двигательного статуса, анализ рисков возможных осложнений, индивидуальный подбор лекарственных препаратов для анестезии и седации, а также разработка стратегии ведения больных на этапе ранней реабилитации позволяют анестезиологу-реаниматологу избежать периоперационных нежелательных явления [15, 16].

Цель – сравнить течение периоперационного периода у детей с СМА, получавших патогенетическую терапию нусинерсеном, с контрольной группой при ортопедической коррекции приобретенных деформаций костей скелета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нулевая гипотеза основана на предположении, что лечение нусинерсеном детей со спинальной мышечной атрофией улучшает их неврологический статус, а также снижает риск развития периоперационных осложнений по сравнению с пациентами без патогенетической терапии.

Ретроспективный анализ данных осуществлялся на основании медицинской документации 23 детей, которым были выполнены ортопедические вмешательства на позвоночнике или костях нижних конечностей.

Отбор архивной документации проводился за период с 2019 по 2021 год.

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критерии для извлечения данных:

- 1) возраст от 2-х до 16 лет;
- 2) спинальная мышечная атрофия II–III типов [16];
- 3) нейромышечный кифосколиоз, контрактуры суставов нижних конечностей или вывихи и подвывихи бедер;
- 4) коррекция искривлений позвоночника задними инструментальными динамическими системами, операции на костях нижних конечностей;
- 5) анестезиологическое пособие – тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ.

В зависимости от проводимой патогенетической терапии все дети со спинальной мышечной атрофией были разделены на 2 группы. Из 23 человек, отобранных для анализа, 9 (39 %) получали как минимум в течение года нусинерсен и распределены в основную группу (СМА+Н) [18, 19]. Причем 7 из 9 (77 %) были со II типом спинальной мышечной атрофии, 2 (23 %) с III типом.

Во вторую группу – группу контроля (ГК) – вошло 14 из 23 (61 %) человек с СМА, но не получавших антисмысловые олигонуклеотиды. Со II типом СМА было 6 из 14 (43 %) человек, с III типом – 8 (57 %).

Сформированные группы сопоставимы между собой по основным показателям, обуславливающим результаты исследования. В группу СМА+Н вошло 3 девочки и 6 мальчиков, тогда как в ГК – 7 девочек и 7 мальчиков ($p = 0,43$). Среднее значение возраста (стандартное отклонение – СО) в группах составило 9,8 (3,4) и 9,1 (2,5) года и статистически значимо не отличалось ($p = 0,57$). Средние показатели (СО) веса равнялись 30,3 (11,5) и 34,1 (11,4) килограмма соответственно ($p = 0,48$).

На основании операционно-анестезиологического риска по МНОАР в группе СМА + Н 4 человека имели III степень, 5 человек – IV степень, тогда как в группе ГК 3 человека имели III степень, 11 – IV степень ($p = 0,24$).

Все дети были прооперированы под тотальной внутривенной анестезией с ИВЛ. При индукции в анестезию использовали пропофол в дозе 3 мг/кг, фентанил – 100 мкг, рокурония бромид – 0,3 мг/кг. С целью поддержания седации и анальгезии в течение всей операции внутривенно микроструйно с помощью шприцевых дозаторов вводились пропофол из расчета 10 мг/кг/ч, фентанил 3 мкг/кг/ч.

В качестве антифибринолитического средства интраоперационно и далее через 6 часов после первого введения применялась транексамовая кислота в дозе 15 мг/кг. По окончании хирургического вмешательства все пациенты экстубировались на операционном столе и направлялись в отделение анестезиологии и реанимации (АиР) под наблюдение.

Послеоперационная аналгоседация в АиР осуществлялась посредством внутривенного микроструйного введения фентанила с помощью шприцевого дозатора из расчета 1,5 мкг/кг/ч. Дополнительно парацетамол назначался в исследуемых группах по решению реаниматолога на основании результатов оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Контроль общего анализа крови проводился перед операцией и при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации.

Показаниями к гемотрансфузии были кровопотеря более 25 % от объема циркулирующей крови (ОЦК), снижение уровня гемоглобина ниже 80 г/л, развитие генерализованной тканевой гипоперфузии.

Критерии оценки:

- 1) коморбидные заболевания;
- 2) неврологический статус при поступлении в стационар;
- 3) показатели спирометрии в предоперационном периоде;
- 4) периоперационные гемодинамические показатели: среднее артериальное давление (АДср), частота сердечных сокращений (ЧСС);
- 5) объем интраоперационной наружной кровопотери;
- 6) объем инфузионной терапии в периоперационном периоде;
- 7) уровень гемоглобина капиллярной крови в периоперационном периоде;
- 8) гемотрансфузия в операционной и АиР;

9) потребность в дополнительном введении анальгетиков в АиР;

10) количество осложнений в периоперационном периоде.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы StatPlus 7. При подчинении числовых значений критериям гауссовского распределения (Колмогорова-Смирнова/Лиллифорса) количественные признаки описывали с помощью среднего и стандартного отклонения. В случаях, когда оцениваемые показатели не отвечали параметрам нормального распределения, рассчитывали медиану и межквартильный интервал (Q1; Q3). Для определения статистической значимости при сравнении двух независимых выборок пользовались критерием Стьюдента или непараметрическим критерием Манна-Уитни. При сравнении качественных характеристик применяли критерий χ^2 Пирсона. Во всех случаях уровень значимости p был принят равным 0,05. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения и проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистически значимых различий по количеству коморбидных заболеваний, наблюдавшихся у пациентов исследуемых групп в предоперационном периоде, выявлено не было ($p > 0,05$), данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сопутствующая патология у детей с СМА
(количество пациентов, n (%))

		Группа (n = 23)		
		СМА + Н (n = 9)	ГК (n = 14)	P
Масса тела	избыток	1 (11)	6 (42)	0,11
	недостаток	3 (33)	2 (14)	0,28
Задержка психического развития		0 (0)	1 (7)	0,44
Патология	сердце	9 (100)	11 (78)	0,14
	легкие (НИВЛ)	8 (89)	12 (85)	0,83
	ЖКТ	3 (33)	3 (21)	0,53
	ЛОР органы	3 (33)	2 (14)	0,28
глаза		4 (44)	3 (21)	0,17

Примечание: критерий χ^2 ; $p > 0,05$

Зарегистрированы незначительные различия в двигательных возможностях между группами на основании расширенной шкалы HFMSE больницы Хаммерсмит ($p = 0,01$), тогда как остальные параметры, определявшие неврологический статус детей перед операцией, не отличались ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 2.

При анализе спирометрии у детей с СМА диагностированы рестриктивные поражения легких, а оцениваемые показатели функции внешнего дыхания были сопоставимы в обеих группах ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 3.

На начальном и основном этапах операции зарегистрированы отличия в гемодинамических показателях (АДср.), тем не менее, они не имели клинической значимости, так как находились в пределах допустимых значений для этой категории пациентов (данные представлены в таблице 4). Артериальная гипотензия, требующая коррекции вазопрессорами, у пациентов группы СМА+Н встречалась в одном случае, в группе ГК не зафиксирована ($p > 0,05$).

Таблица 2

Предоперационный неврологический статус детей в группах (n; %)

		Группа (n = 23)		
		СМА+Н (n = 9)	ГК (n = 14)	P
Манифестация заболевания (месяцы после рождения)		11 (6; 24)**	9 (4)*	0,26
Мышечная сила в баллах (MRC)	руки	2 (2; 3)**	2 (2; 2,5)**	0,69
	ноги	2 (1; 2)**	1 (1; 1,5)**	0,69
Шкала HFMSE (баллы)		5 (2)	3 (1)	0,01
Шкала EDACS (уровень)	I	6 (67)	12 (86)	0,36
	II	2 (22)	2 (14)	
	III	1 (11)	0 (0)	
Шкала GMFCS (уровень)	I	3 (33)	3 (22)	0,38
	II	4 (44)	10 (71)	
	III	2 (23)	1 (7)	

n – количество пациентов; * – среднее значение и стандартное отклонение (CO); ** – медиана (Q1; Q3)

Таблица 3

Предоперационные показатели спирометрии у пациентов исследуемых групп
(среднее значение и стандартное отклонение – СО)

	Группа (n = 23)		
	СМА+Н (n = 9)	ГК (n = 14)	Р
ЖЕЛ (л)	1,2 (0,5)	1,3 (0,5)	0,99
% от N	61 (17)	58 (15)	0,85
ФЖЕЛ (л)	0,9 (0,3)	1,3 (0,5)	0,22
% от N	43 (11)	60 (20)	0,13
ОФВ1 (л)	0,8 (0,3)	1,1 (0,5)	0,5
% от N	41 (10)	55 (19)	0,16
Индекс Тиффно	70 (14)	85 (23)	0,35
% от N	69 (14)	91 (25)	0,18
МОС 75 (л/с)	0,9 (0,1)	0,8 (0,4)	0,33
% от N	64 (9)	59 (24)	0,88
МОС 50 (л/с)	1,6 (0,4)	1,6 (0,4)	0,43
% от N	57 (10)	61 (16)	0,57
МОС 25 (л/с)	2,2 (0,7)	2,0 (0,6)	0,39
% от N	54 (13)	50 (14)	0,92
ПОС выд. (л/с)	2,0 (0,7)	2,2 (0,6)	0,95
% от N	45 (16)	50 (12)	0,25

Примечание: однофакторный дисперсионный анализ; $p > 0,05$

Таблица 4

Периоперационные гемодинамические показатели детей в группах (среднее значение и стандартное отклонение – СО)

	Группа (n = 23)			
	СМА + Н		ГК	
	АДср (мм рт. ст.)	ЧСС в мин.	АДср (мм рт. ст.)	ЧСС в мин.
Поступление в операционную	76 (15)	99 (10)	81 (9)	108 (20)
Начало операции	64 (9)*	95 (13)	76 (8)	98 (20)
Основной этап операции	65 (12)*	94 (17)	75 (7)	95 (22)
В конце операции	73 (9)	99 (14)	80 (12)	94 (16)
При переводе в АиР	76 (12)	110 (17)	74 (12)	98 (20)
На перевод в профильное отделение	71 (7)	114 (15)	76 (11)	107 (15)

Примечание: однофакторный дисперсионный анализ; * – $p < 0,05$

Объем наружной кровопотери в интраоперационном периоде был определен на уровне 60 (50; 70) мл в группе СМА+Н и 40 (30; 50) мл в группе ГК ($p = 0,29$), что в процентном соотношении от объема циркулирующей крови составило 2,1 (1,6; 7,1) % и 1,5 (1,3; 2,4) % ($p = 0,22$).

Инфузионная терапия проводилась кристаллоидами и составляла во время операции в группе СМА + Н 13 (9) мл/кг/ч, в группе ГК – 14 (5) мл/кг/ч ($p = 0,83$), тогда как в отделении анестезиологии и реанимации 2,0 (0,5) мл/кг/ч и 1,8 (0,4) мл/кг/ч соответственно ($p = 0,65$).

Анализ гематологических показателей не выявил статистически значимых различий в уровне гемоглобина капиллярной крови, который до операции определялся у детей группы СМА+Н на уровне 129 (10) г/л,

у детей группы ГК 130 (5) г/л ($p = 0,72$), в раннем послеоперационном периоде 117(14) г/л в группе СМА + Н и 122 (116; 127) г/л в группе ГК ($p = 0,89$). Гемотрансфузия в интраоперационном периоде пациентам исследуемых групп не проводилась. В отделении АиР двое детей из группы с патогенетической терапией СМА требовали трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови, в группе контроля – один ребенок ($p = 0,24$).

Дополнительное назначение парацетамола в АиР потребовалось 4 (44 %) пациентам группы СМА + Н, 7 (50 %) пациентам группы ГК и статистически значимо не отличалось ($p = 0,79$).

Осложнений в периоперационном периоде зарегистрировано не было (0 %, 95 % ДИ от 0 % до 12,2 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании незначительно лучших двигательных возможностей по шкале больницы Хаммерсмит (НFMSE) у пациентов со специфической терапией СМА можно говорить о положительном эффекте от введения антисмысловых олигонуклеотидов (нусинерсен). При этом, схожая коморбидная патология, выраженность дыхательной недостаточности и отсутствие статистически значимых различий по частоте приме-

нения НИВЛ свидетельствуют о сопоставимости пациентов в группах. Данное обстоятельство, вероятно, связано с поздним началом лечения СМА нусинерсеном, дегенеративными изменениями в мотонейронах, ограниченными возможностями регенерации, жировым перерождением мышечной ткани [18, 20-22]. Но статистическая мощность нашего исследования недостаточна для подтверждения данного предположения.

Отсутствие желаемого эффекта от терапии спинальной мышечной атрофии может быть также обусловлено вариабельностью ответа на прием препарата. В настоящее время контроль чувствительности к лечению осуществляется на основании шкал оценки двигательных возможностей и имеет некоторый процент субъективности [23, 24]. Спрогнозировать эффект от терапии и избежать длительного применения дорогостоящих лекарств позволят биомаркеры (нейрофиламенты (NF), протеомный профиль CSF и др.), но они находятся в стадии разработки [23, 25, 26].

Зарегистрированные статистически значимые отличия гемодинамических показателей (АДср.) в группах на этапах операции, скорее всего, обусловлены разной степенью выраженности кардиомиопатии у детей с СМА, снижением сердечного выброса на индукцию в анестезию, дилатацией сосудов конечностей и депонированием крови в них, исходной гиповолемией. Интраоперационная инфузионная терапия с вазопрессорной поддержкой позволили скорректировать гемодинамику и нивелировать различия в показателях среднего артериального давления [27, 28].

По данным Kannan S. и соавторов (2002), Wijngaarde C.A. и соавторов (2020), у пациентов со спинальной мышечной атрофией наблюдается увеличение протромбинового времени, активированного частичного тромбо-

пластинового времени, снижение активности фактора VII, фактора Виллебранда, нарушение адгезии тромбоцитов [29, 30]. Интраоперационное истощение функционально неполноценной системы гемокоагуляции в исследуемых группах, дисфункция внешнего и внутреннего путей свертывания крови могли способствовать продолжающейся раневой кровопотере, и, как следствие, послеоперационной гемотранфузии у троих детей.

Ретроспективный анализ не выявил расхождений в назначении дополнительных обезболивающих препаратов в сравниваемых выборках. Данный факт свидетельствует об эффективности аналгоседации фентанилом в АиР у этой категории больных, а отсутствие нежелательных явлений, связанных с применением наркотических анальгетиков, о безопасности метода [15, 31].

Таким образом, лучший неврологический статус, а также отсутствие нежелательных явлений в периоперационном периоде (0 %, 95 % ДИ от 0 % до 28,3 %) у пациентов с терапией нусинерсеном позволяют нам принять нулевую гипотезу. Но, с другой стороны, схожая клиническая картина, равный процент осложнений с группой контроля (0 %, 95 % ДИ от 0 % до 19,3 %) заставляет задуматься о результатах, требует глубокого изучения данной темы, логического обоснования низкой эффективности терапии антисмысловыми олигонуклеотидами.

ВЫВОДЫ

Прием нусинерсена у пациентов с СМА II-III типа на фоне длительного периода болезни, выраженных неврологических и дыхательных расстройств не приводит к значительному регрессу симптоматики в периоперационном периоде.

Факт терапии антисмысловыми олигонуклеотидами при выраженной мышечной гипотонии не исключает риск развития нежелательных явлений в периоперационном периоде у детей с СМА II-III типов при ортопедической коррекции деформаций костей скелета.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):103-115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005
2. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, van der Pol WL, Quijano-Roy S, Sejersen T, Tizzano EF, Ziegler A, Servais L, Muntoni F. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;28:38-43. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001
3. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33(4):831-46. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004
4. Salazar R, Montes J, Dunaway Young S, McDermott MP, Martens W, Pasternak A, Quigley J, Mirek E, Glanzman AM, Civitello M, Gee R, Duong T, Mazzone ES, Main M, Mayhew A, Ramsey D, Muni Lofra R, Coratti G, Fanelli L, De Sanctis R, Forcina N, Chiriboga C, Darras BT, Tennekoon GI, Scoto M, Day JW, Finkel R, Muntoni F, Mercuri E, De Vivo DC. Quantitative Evaluation of Lower Extremity Joint Contractures in Spinal Muscular Atrophy: Implications for Motor Function. *Pediatr Phys Ther.* 2018;30(3):209-215. doi: 10.1097/PEP.0000000000000515
5. Vu-Han TL, Reisener MJ, Puntier M, Pumberger M. Skoliose bei spinaler Muskelatrophie [Scoliosis in spinal muscular atrophy]. *Orthopade.* 2021;50(8):657-663. (In German). doi: 10.1007/s00132-021-04131-7
6. Mesfin A, Sponseller PD, Leet AI. Spinal muscular atrophy: manifestations and management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2012;20(6):393-401. doi: 10.5435/JAAOS-20-06-393
7. Рябых С.О., Савин Д.М., Медведева С.Н., Губина Е.Б. Опыт лечения нейрогенных деформаций позвоночника. *Гений ортопедии.* 2013;(1):87-92.
8. Li Q. Nusinersen as a Therapeutic Agent for Spinal Muscular Atrophy. *Yonsei Med J.* 2020;61(4):273-283. doi: 10.3349/ymj.2020.61.4.273
9. Skalsky AJ, McDonald CM. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2012;23(3):675-87. doi: 10.1016/j.pmr.2012.06.009
10. Рябых С.О., Савин Д.М., Филатов Е.Ю. Медведева, С.Н., Третьякова А.Н., Попков Д.А., Рябых Т.В., Щурова Е.Н., Сайфутдинов М.С. Спинальная мышечная атрофия: особенности клиники и лечения деформаций позвоночника и конечностей. Протокол межгосударственного консенсуса. *Хирургия позвоночника.* 2020;17(2):79-94. doi: 10.14531/ss2020.2.79-94
11. Бакланов А.Н., Колесов С.В., Шавырин И.А. Оперативное лечение нейромышечного сколиоза. *Гений ортопедии.* 2013;(2):72-77.
12. Шаркова И.В., Дадали Е.Л., Никитин С.С. Критерии диагностики спинальной мышечной атрофии 5q. *Нервно-мышечные болезни.* 2021;11(3):37-44. doi: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-37-44
13. Соколова М.Г., Лобзин С.В., Литвиненко И.В., Резванцев М.В., Полякова Л.А. Клинический и биохимический полиморфизм спинальной мышечной атрофии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):50-54. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-50-54
14. Halanski MA, Steinfeldt A, Hanna R, Hetzel S, Schroth M, Muldowney B. Peri-operative management of children with spinal muscular atrophy. *Indian J Anaesth.* 2020;64(11):931-936. doi: 10.4103/ija.IJA_312_20
15. Заболотских И.Б., Белкин А.А., Бутров А.В., Кондратьев А.Н., Лебединский К.М., Лубнин А.Ю., Магомедов М.А., Николаенко Э.М., Овечкин А.М., Шифман Е.М., Щеголев А.В. Периоперационное ведение пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. *Анестезиология и реаниматология.* 2019;(1):6-26. doi: 10.17116/anaesthesiology20190116

16. Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец В.Д. и др. Клинические рекомендации. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. *Нервно-мышечные болезни*. 2020;10(4):53-104. doi: 10.17650/2222-8721-2020-10-4-53-104
17. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord*. 1992;2(5-6):423-8. doi: 10.1016/s0960-8966(06)80015-5
18. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 2;377(18):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752
19. Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy – a systematic review. *Dan Med J*. 2020;67(9):A02200100.
20. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504
21. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Parsons JA, Ryan MM, Butterfield RJ, Topaloglu H, Ben-Omran T, Sansone VA, Jong YJ, Shu F, Staropoli JF, Kerr D, Sandro AW, Stebbins C, Petrillo M, Braley G, Johnson K, Foster R, Gheuens S, Bhan I, Reyna SP, Fradette S, Farwell W; NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(11):842-856. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007
22. Dangouloff T, Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019 2;15:1153-1161. doi: 10.2147/TCRM.S172291
23. Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med*. 2020;9(7):2222. doi: 10.3390/jcm9072222
24. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(1):1-13. doi: 10.3233/JND-190424
25. Olsson B, Alberg L, Cullen NC, Michael E, Wahlgren L, Kroksmark AK, Rostasy K, Blennow K, Zetterberg H, Tulinius M. NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen. *J Neurol*. 2019;266(9):2129-2136. doi: 10.1007/s00415-019-09389-8
26. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, Stahl K, Pechmann A, Lochmüller H, Kirschner J, Schoser B. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(4):453-465. doi: 10.3233/JND-190416
27. Yeo CJJ, Darras BT. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease. *Pediatr Neurol*. 2020;109:12-19. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.003
28. Грознова О.С., Руденская Г.Е., Адян Т.А., Харламов Д.А. Поражение сердца при наследственных нервно-мышечных заболеваниях у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(2):35-42
29. Kannan S, Meert KL, Mooney JF, Hillman-Wiseman C, Warrier I. Bleeding and coagulation changes during spinal fusion surgery: a comparison of neuromuscular and idiopathic scoliosis patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3(4):364-9. doi: 10.1097/00130478-200210000-00007
30. Wijngaarde CA, Huisman A, Wadman RI, Cuppen I, Stam M, Heitink-Pollé KMJ, Groen EJM, Schutgens REG, van der Pol WL. Abnormal coagulation parameters are a common non-neuromuscular feature in patients with spinal muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(2):212-214. doi: 10.1136/jnnp-2019-321506
31. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Qian Y, Sejersen T; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):197-207. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004

Статья поступила в редакцию 12.05.2022; одобрена после рецензирования 30.05.2022; принята к публикации 20.02.2023.

The article was submitted 12.05.2022; approved after reviewing 30.05.2022; accepted for publication 20.02.2023.

Информация об авторах:

1. Вадим Викторович Евреинов – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, Evreinov2020@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0964-2718>;
2. Анастасия Викторовна Лукьянова – врач анестезиолог-реаниматолог, lukoyanovaav@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7965-1206>;
3. Дмитрий Арнольдович Попков – доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корр. Французской Академии медицинских наук, руководитель клиники, dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>;
4. Татьяна Александровна Жирова – доктор медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, Satokenia70@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6911-0812>.

Information about the authors:

1. Vadim V. Evreinov – Candidate of Medical Sciences, Evreinov2020@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0964-2718>;
2. Anastasia V. Lukoyanova – lukoyanovaav@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7965-1206>;
3. Dmitry A. Popkov – Doctor of Medical Sciences, Professor of RAS, correspondent member French Academy of Medical Sciences, dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>;
4. Tatyana A. Zhirona – Doctor of Medical Sciences, Satokenia70@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6911-0812>.

Вклад авторов:

Евреинов В.В. – концептуализация; методология; валидация; формальный анализ; обработка данных; написание первоначального варианта; научное редактирование; визуализация; управление проектом.
Лукьянова А.В. – концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала.
Попков Д.А. – концептуализация; научное редактирование; управление проектом.
Жирова Т.А. – контроль; редактирование.

Конфликт интересов отсутствует.

Источник финансирования отсутствует.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие не требуется.