

ЦИФРОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ МАРШРУТИЗАЦИЕЙ ПАЦИЕНТОВ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ (СМА)

*Сопрун Л.А.^{1,2,3}, Леоненко И.В.¹, Гаврилова Н.Ю.^{1,2,3}

3.1.25 - Лучевая диагностика
(медицинские науки)

¹Санкт-Петербургский государственный университет

²Клиника высоких медицинских технологий им. Пирогова СПбГУ

³ГБУЗ ЛО «Гатчинская клиническая межрайонная больница»

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- спинальная мышечная атрофия (СМА)
- экспертная система
- дифференциальная диагностика
- орфанные заболевания
- цифровизация

АННОТАЦИЯ:

Актуальность обусловлена её прикладным значением. СМА - это тяжелое генетическое заболевание, приводящее к прогрессирующей мышечной слабости и атрофии. Ранняя диагностика СМА является ключевым фактором, определяющим прогноз и качество жизни пациентов. Своевременное начало лечения, особенно с появлением новых методов генной терапии, может значительно замедлить прогрессирование заболевания и улучшить двигательные функции. Однако, на практике, диагностика СМА часто запаздывает из-за неспецифичности ранних симптомов и недостаточной осведомленности врачей о заболевании. Потенциал цифровых технологий для улучшения диагностики и маршрутизации. Алгоритмы ИИ могут анализировать большие объемы данных (электронные медицинские карты, генетическая информация, результаты обследований) и выявлять скрытые закономерности и факторы риска, которые могут быть незаметны для врача при традиционном подходе. Это позволяет создавать системы поддержки принятия врачебных решений, которые помогут врачам быстрее и точнее диагностировать СМА.

Возможности интеграции данных создание единой цифровой платформы для сбора, хранения и анализа данных о пациентах с СМА (регистры пациентов, базы данных генетических тестов) позволит проводить масштабные исследования, направленные на поиск новых методов диагностики и лечения заболевания. Ранняя диагностика и своевременное лечение СМА может существенно снизить экономическое бремя заболевания, связанное с дорогостоящей пожизненной терапией, потерей трудоспособности пациентов и необходимостью постоянного ухода.

Таким образом, исследование цифровых подходов к диагностике и маршрутизации пациентов с СМА является крайне актуальным и перспективным направлением, способным улучшить качество жизни пациентов и их семей.

Цель: оценить эффективность и разработать комплекс цифровых инструментов и подходов, направленных на оптимизацию и ускорение диагностики спинальной мышечной атрофии (СМА), а также на повышение качества и персонализацию маршрутизации пациентов с данным диагнозом для обеспечения своевременного доступа к специализированной медицинской помощи.

Для достижения указанной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Рассмотреть заболевание спинально-мышечной атрофия, оценить её распространенность в Российской Федерации.
2. Систематизировать ключевые законодательные документы, регламентирующие порядки оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями.
3. Описать особенности организации приема, диагностики и маршрутизации больных СМА.
4. Разработка и валидация цифрового алгоритма. Создание алгоритма на основе машинного обучения для ранней диагностики СМА, использующего данные электронных медицинских карт, результаты генетических тестов, неврологического осмотра и функциональных исследований (электромиография, биопсия мышц).

Материал и методы: первым этапом был произведен анализ организационных и правовых нормативных документов, а также литературных источников по орфанным заболеваниям и в отдельности по СМА. С последующим выявлением особенностей по организации медицинской помощи пациентам со СМА.

Вторым этапом была проведена и разработана экспертная система для ранней диагностики СМА на основании алгоритма, составленного на совокупности дифференциально-диагностических критериев, характерных для разных типов СМА. С последующим определением практических рекомендаций и предложений по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам со СМА.

Результаты: впервые разработанная экспертная система «СМА» (далее ЭС). Данная ЭС осуществляет проведение ранней диагностики СМА заболеваний, что обеспечивает специалиста достоверными данными для постановки диагноза. Стоит отметить, что данная ЭС является примером программы, которая может быть улучшена за счёт совершенствования алгоритма принятия решений, и использоваться в медицинских учреждениях для облегчения постановки диагноза СМА или других схожих заболеваний.

*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Сопрун Лидия Александровна (Soprun Lidiya A.), e-mail: lidas7@yandex.ru

Выводы: в ходе работы было рассмотрено заболевание СМА, оценена его распространенность, систематизированы ключевые законодательные документы, регламентирующие порядок оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями, описаны особенности организации приема, диагностики и маршрутизации больных со СМА.

Была разработана и реализована экспертная система для ранней диагностики СМА, использующая алгоритм, составленный на совокупности дифференциально-диагностических критериев, характерных для разных типов СМА, для постановки диагноза применяются деревья принятия решений (ДПР).

Медицинская экспертная система СМА: производит раннюю диагностику заболевания по совокупности дифференциально-диагностических признаков; обеспечивает специалиста достоверными результирующими данными о наличии диагностируемого заболевания.

Для повышения качества ухода за пациентами, страдающими СМА, необходимо создать команду специалистов различных областей медицины. Важно, чтобы в эту команду входили разнопрофильные специалисты, такие как невролог, педиатр/терапевт, генетик, специалист по респираторной поддержке (пульмонолог или анестезиолог-реаниматолог), кардиолог, травматолог-ортопед, хирург, врач-реабилитолог и физиотерапевт, диетолог, гастроэнтеролог, а также сотрудники МО, специализирующихся на оказании паллиативной помощи детям. Для эффективного лечения заболеваний необходимо оперативное применение современных методов реабилитации и медицинского оборудования для предотвращения развития осложнений.

Поддержание принципа «раннего вмешательства» обеспечивает возможность использовать технические средства и терапевтические методы на ранних стадиях заболевания, что способствует успешному профилактическому воздействию.

Для цитирования. Сопрун Л.А., Леоненко И.В., Гаврилова Н.Ю. «ЦИФРОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ МАРШРУТИЗАЦИЕЙ ПАЦИЕНТОВ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ (СМА)». Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2024; 18(5): 15–29.

DIGITAL APPROACHES TO DIAGNOSIS AND SUBSEQUENT ROUTING OF PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY (SMA)

*Soprun L.A.^{1,2,3}, Leonenko I.V.¹, Gavrilova N.Yu.^{1,2,3}

¹St. Petersburg State University

²Saint Petersburg State University Hospital

³Gatchina Clinical Interdistrict Hospital

KEY-WORDS:

- spinal muscular atrophy (SMA)
- expert system
- differential diagnosis
- orphan diseases
- digital technology in medicine

ABSTRACT:

The relevance of the topic is due to its applied significance. Spinal muscular atrophy (SMA) is a severe genetic disease that leads to progressive muscle weakness and atrophy. Early diagnosis of SMA is a key factor for determining the prognosis and quality of life of patients. Timely initiation of treatment, especially with the advent of new gene therapy methods, can significantly slow down the progression of the disease and improve motor functions. However, in practice, diagnosis of SMA is often delayed due to the non-specificity of early symptoms and insufficient awareness of the disease among doctors. The potential of digital technologies is to improve diagnostics and routing. AI algorithms can analyze large amounts of data (electronic medical records, genetic information, examination results) and identify hidden patterns and risk factors that may be invisible to a doctor with a traditional approach. This allows you to create medical decision support systems that will help doctors to diagnose SMA faster and more accurately.

Data integration capabilities: the creation of a single digital platform for the collection, storage, and analysis of data of patients with SMA (patient registers, databases of genetic tests) will allow to make large-scale research aimed at finding new methods of diagnosis and treatment of the disease. Early diagnosis and timely treatment of SMA can significantly reduce the economic burden of the disease associated with expensive lifelong therapy, disability of patients, and the need for constant care.

Aim: was to evaluate the effectiveness and to develop a set of digital tools and approaches aimed at optimizing and accelerating the diagnosis of spinal muscular atrophy, as well as to improve the quality and personalization of routing of patients with this diagnosis to ensure timely access to specialized medical care.

To achieve this goal, it is necessary to solve the following tasks:

1. To consider the disease spinal muscular atrophy and to assess its prevalence in the Russian Federation.
2. To systematize the key legislative documents regulating the procedures for providing medical care to patients with orphan diseases.

3. To describe features of the organization of admission, diagnosis, and routing of patients with SMA.

4. To develop and validate a digital algorithm. Creation of a machine learning algorithm for early diagnosis of SMA using data from electronic medical records, results of genetic tests, neurological examinations, and functions.

Material and methods: the first stage was the analysis of organizational and legal regulatory documents, as well as literary sources on orphan diseases and separately on SMA. With the subsequent identification of the specifics of the organization of medical care for patients with SMA.

The second stage was carried out and developed an expert system for early diagnosis of SMA based on an algorithm based on a set of differential diagnostic criteria characteristic of different types of SMA. With the subsequent definition of practical recommendations and suggestions for improving the quality of medical care for patients with SMA.

Results: results of this work are the first developed expert system, "SMA" (ES). This ES performs early diagnosis of SMA diseases, which provides a specialist with reliable data for diagnosis. It is worth noting that this ES is an example of a program that can be improved by improving the decision-making algorithm and used in medical institutions to facilitate the diagnosis of SMA or other similar diseases.

Conclusions: in the course of the work, the SMA disease was considered, its prevalence was assessed, key legislative documents regulating the procedure for providing medical care to patients with orphan diseases were systematized, and the features of the organization of admission, diagnosis, and routing of patients with SMA were described.

An expert system for the early diagnosis of SMA was developed and implemented using an algorithm based on a set of differential diagnostic criteria characteristic of different types of SMA. Decision trees (DPR) are used for diagnosis.

The SMA medical expert system: performs early diagnosis of the disease based on a set of differential diagnostic signs; provides a specialist with reliable resultant data on the presence of the diagnosed disease.

To improve the quality of care for patients suffering from SMA, it is necessary to create a team of specialists in various fields of medicine. It is important that this team includes diverse specialists such as a neurologist, pediatrician/therapist, geneticist, respiratory support specialist (pulmonologist or anesthesiologist-resuscitator), cardiologist, orthopedic traumatologist, surgeon, rehabilitologist and physiotherapist, nutritionist, and gastroenterologist, as well as employees of the medical organization specializing in palliative care for children.

Effective treatment of diseases requires the prompt use of modern rehabilitation methods and medical equipment to prevent the development of complications.

Maintaining the principle of "early intervention" provides the opportunity to use technical means and therapeutic methods in the early stages of the disease, which contributes to the successful preventive effect.

Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) обозначает категорию неврологических расстройств, объединенных общим процессом угасания функций моторных нейронов в центральной нервной системе, приводящим к мышечной слабости и атрофии, и в большинстве случаев, передающихся по аутосомно-рецессивному типу [1].

В девятнадцатом столетии были сделаны первые шаги в документировании и анализе расстройств, связанных со спинально-мышечной атрофией. Заслуживают упоминания работы австрийского доктора Г. Вердника и немецкого ученого Й. Гоффмана, которые независимо друг от друга описали случаи мышечной атрофии и усиливающегося слабения мышц у детей. В ходе аутопсий были обнаружены значительные патологические изменения, включая атрофию передних корешков спинномозговых нервов и гибель моторных нейронов в передних рогах спинного мозга [2,3].

Недавно были разработаны новаторские терапевтические методы, которые кардинально изменили взгляды на СМА как на заболевание, неизбежно приводящее к ранней смерти в детском возрасте.

Рассмотрев международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ - 10), следует выделить:

G12 Спинальная мышечная атрофия и родственные синдромы;

G12.0 Детская спинальная мышечная атрофия, I тип [Вердника-Гоффмана];

G12.1 Другие наследственные спинальные мышечные атрофии;

- прогрессирующий бульбарный паралич у детей [Фацио-Лонде];

СМА: форма взрослых; детская форма, тип II; дистальная; юношеская форма, тип III [Кугельберга-Веландера]; лопаточно-перонеальная форма;

G12.8 Другие спинальные мышечные атрофии и родственные синдромы;

G12.9 Спинальная мышечная атрофия неуточненная.

С 1 января 2022 года вступила в силу Международная классификация болезней 11-го пересмотра, где СМА имеет новый код:

8B61 Спинальные мышечные атрофии;

8B61.0 Спинальная мышечная атрофия ранняя детская форма, тип I;

- 8B61.1 Поздняя спинальная мышечная атрофия, тип II;
- 8B61.2 Юношеская форма спинальной мышечной дистрофии, тип III;
- 8B61.3 Спинальная мышечная атрофия взрослых, тип IV;
- 8B61.4 Локализованная спинальная мышечная атрофия;
- 8B61Y Другие уточненные мышечные атрофии спинного мозга;
- 8B61.Z Спинальная мышечная атрофия неуточненная.

Разнообразие форм спинально-мышечной атрофии характеризуется уникальными начальными проявлениями, клиническими особенностями и скоростью ухудшения состояния.

По данным пациентского реестра «Семьи СМА», на сентябрь 2023 года в России насчитывается 1380 больных СМА из 81 региона. 963 из них (70%) - это дети и подростки, 417 (30%) - взрослые старше 18 лет. Терапию получают 1213 пациентов: 932 ребенка и 264 взрослых [4].

Для установления диагноза спинальной мышечной атрофии (СМА) врачи руководствуются историей болезни, изменениями в двигательных функциях, возрастом, когда начались первые симптомы, темпом прогрессирования заболевания, а также семейной историей, включая наличие родственников с аналогичными неврологическими проявлениями. При физикальном осмотре оценивают общее физическое состояние и питание пациента, а также проверяют наличие ортопедических проблем, проблем с дыханием и заболеваний сердца.

Основу клинической симптоматики составляют проксимальная и/или дистальная мышечная слабость, гипотония, отсутствие глубоких рефлексов, амиотрофии. При прогрессировании болезни - деформации грудной клетки и позвоночника с формированием кифосколиоза разной степени тяжести, контрактуры крупных суставов.

Электронейромиография является ведущим методом нейрофизиологической диагностики при заболеваниях нервно-мышечной системы. В процессе стимуляционной ЭНМГ сначала исключается поражение нервов, после чего выполняется игольчатая электромиография. Увеличение уровня креатинфосфокиназы в 2-3 раза или её нормальные показатели могут быть обнаружены у пациентов с спинальной мышечной атрофией в ходе биохимического анализа. Наличие спонтанной активности мышц в виде положительных острых волн, фасцикуляций, фибрилляций или уменьшения амплитуды интерференционной кривой, известной как «ритм частотола», свидетельствует о нейронном происхождении поражения [5,6].

Для оценки двигательных навыков применяются различные оценочные шкалы, такие как Хаммерсмита, оценка манипулятивной функции, MFM-32 и MFM-20.

На основе медико-генетических исследований уста-

навливается диагноз СМА. Если обнаружены типичные клинические и лабораторно-инструментальные проявления, выполняют молекулярно-генетические исследования с использованием методов MLPA, КФ-ПЦР или ПЦР в реальном времени для обнаружения гена SMN1. Для обнаружения точечных мутаций применяется секвенирование нового поколения (NGS). Дифференциальный диагноз СМА необходимо проводить с родственными синдромами.

В современной фармакологии достигнут значительный прогресс в создании лекарств, которые могут изменить ход заболевания. FDA и EMA одобрили три патогенетических препарата (Спинраза (Nusinersen), Zolgensma, Risdiplam), которые модифицируют и воздействуют на причину развития СМА [7-9].

В России в августе 2019 года был одобрен и зарегистрирован в качестве орфанного препарат нусинерсен, известный также как «Спинраза» (ЛП-005730). Он предназначен для интратекального введения посредством люмбальной пункции. Пациентам рекомендуется регулярно и долгосрочно применять данный препарат. Необходимость в продолжении терапии должна решаться лечащим врачом на основании клинического состояния пациента. Доказано, что препарат не только замедляет прогрессирование заболевания, но и способствует восстановлению потерянных моторных навыков и улучшению качества жизни пациентов. Отсутствие правильного лечения приводит к быстрой деградации моторных функций и часто к тяжелой инвалидизации и смертельному исходу [8].

По распоряжению правительства РФ от 23 ноября 2020 года № 3073-р, лекарство было включено в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖВНЛП), что способствовало улучшению его доступности. В августе 2020 года Министерство здравоохранения России выпустило обновленные клинические рекомендации по лечению СМА, которые теперь включают рекомендации по применению этого препарата [10]. Препараты из списка ЖВНЛП предоставляются пациентам бесплатно в рамках стационарного лечения по программе государственных гарантий, обеспечивая льготное лекарственное обеспечение [10-12]. Кроме того, в России зарегистрирован ридиплам - еще одно средство для патогенетической терапии СМА, принимаемое перорально в жидкой форме. Этот препарат был исследован в клинических испытаниях с участием пациентов со СМА в возрастном диапазоне от одного месяца до 60 лет [13].

В 2021 году была подана заявка на включение ридиплама (Эврисди) в список ЖВНЛП. Решение о включении ридиплама в список было принято на заседании комиссии Минздрава РФ в августе 2021 года. Постановлением Правительства препарат Эврисди был добавлен в перечень жизненно необходимых лекарств с начала 2022 года (распоряжение Правительства РФ 23.12.2021 № 3781-р [14].

В 2021 году Минздрав РФ представил обновленную версию клинических рекомендаций для детей со спинальной мышечной атрофией, включая в себя указания по использованию препарата рисдиплам [15-17]. На сегодняшний момент доступ к лекарственным препаратам (нусинерсен и рисдиплам) осуществляется: для детей в возрасте до 19 лет - за счет средств федерального бюджета через фонд «Круг добра», а для взрослых (старше 19 лет) - за счет средств регионального бюджета в соответствии с действующим законодательством [17-21].

Онаксемнагем бовакпре (Золгенсма) был первым препаратом генной терапии для лечения СМА в США, а затем в Европе. В России онаксемноген абепарво-век (Золгенсма) был зарегистрирован и одобрен для лечения СМА в декабре 2021 года. Данный препарат получил статус орфанного 1 октября 2020 года после подачи на регистрацию в середине июля 2020 года. Его применение разрешено у пациентов с биаллельной мутацией в гене SMN1 и клиническим диагнозом СМА 1-го типа, а также имеющих не более трех копий гена SMN2. Введение препарата требуется однократно [8,9]. Лекарственный препарат онаксемнагем бовакпре не учитывается в текущих рекомендациях для использования и не содержится в списке ЖНВЛП.

Стоит сказать, что, конечно, внесение лекарственных средств в «льготные» списки фармацевтических средств создает дополнительные возможности для улучшения организации обеспечения лекарствами, но невхождение лекарственного препарата в «льготные» перечни лекарственных средств не является основанием к отказу в их назначении.

Для детей доступ к лекарственному средству онаксемнагем бовакпре осуществляется с помощью федеральных средств через программу «Круг добра» согласно предписанным условиям [8,21].

Таким образом, спинальная мышечная атрофия (СМА) представляет собой разнообразную группу наследственных недугов с различными клиническими и генетическими профилями, обусловленных убылью мотонейронов в передних рогах спинного и головного мозга, что приводит к постепенному усилению мышечной слабости. Это заболевание чаще всего передается по аутосомно-рецессивному типу [22]. Для подтверждения СМА используются данные клинических осмотров, электромиографии и генетические тесты, в частности, выявление делеции в 7-м и 8-м экзонах гена SMN1 [22].

На данный момент в мире активно разрабатываются лекарства от СМА, уже имеется три одобренных препарата, и еще четыре находятся на стадии испытаний. Важность эпидемиологических исследований и совершенствования диагностических методов не уступает разработке новых медикаментов, так как это способствует своевременному обнаружению и улучшению

качества жизни пациентов [23]. Расширение медико-генетических исследований является ключевым для внедрения патогенетического лечения СМА на национальном уровне.

Организационные особенности оказания помощи людям с орфанными заболеваниями.

Оказание медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями и, в частности, со спинально-мышечной атрофией должно быть комплексным, с привлечением ряда врачей-специалистов (междисциплинарный подход). Оно должно включать в себя патогенетическое и симптоматическое лечение, различные виды реабилитационных, диагностических, профилактических мероприятий. Особенно важна информированность пациента и его родственников о том, какую медицинскую помощь может получить больной бесплатно по льготам или государственным гарантиям.

Поддержка пациентов с СМА - это сложная задача, требующая согласованного усилия не только родственников, но и специалистов различных областей. Появление СМА приносит много неожиданных сложностей, которые могут быть преодолены только при правильной организации помощи от многочисленной команды специалистов. Ключевые принципы и подходы к помощи должны быть строго соблюдены для эффективного решения возникающих проблем [24,25].

Маршрутизация пациента: от диагностики и до реабилитации

Ранний неонатальный скрининг

Раннее определение заболевания - ключ к успешному лечению пациентов с СМА. Так как период «терапевтического окна» (время, когда патогенетическое лечение наиболее эффективно) у таких пациентов крайне мал - проведение расширенного неонатального скрининга (РНГ), в который с 2023 года было включено диагностирование и спинально-мышечной атрофии, является огромным шагом, позволяющим улучшить положения пациента в будущем [12].

Расширенный неонатальный скрининг - массовое обследование новорожденных детей на наследственные заболевания в целях их раннего выявления и лечения, профилактики инвалидности и тяжелых клинических последствий.

Проведение НС и РНС с 01 января 2023 года регламентируется:

- Порядком оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 апреля 2022 г. № 274н;
- Порядком оказания медицинской помощи по профилю «неонатология», утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 921н;

- приказом Минздравсоцразвития Российской Федерации от 22 марта 2006 г. №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания»;
- методическими рекомендациями по формированию региональных проектов «Организация расширенного неонатального скрининга»;
- методическими рекомендациями «Инструкция по взятию пятна крови»;
- региональными НПА по организации НС и РНС.

В течение 24 часов с момента рождения ребенка или обращения законного представителя в медицинскую организацию (в случае рождения ребенка вне МО) в Реестр электронных медицинских документов (РЭМД) посредством МИС/ГИС СЗ или ФРМСР должен быть передан Структурированный электронный медицинский документ (СЭМД) «Документ, содержащий сведения медицинского свидетельства о рождении в бумажной форме» или «Медицинское свидетельство о рождении в электронном виде».

Кровь у доношенных пациентов на РНС берется в медицинской организации на вторые сутки после рождения, у недоношенных пациентов на седьмые сутки. После взятия образца крови новорожденного, медицинский персонал не позднее чем через 2 часа вносит информацию в МИС МО с целью формирования СЭМД «ННС» и дальнейшей передачи в ВИМИС «АКИНЕО».

Тест-бланк с образцами крови доставляется из МО в медико-генетическую консультацию ежедневно или при необходимости один раз в два дня. МГК в течение 72 часов после получения тест-бланков передает образцы крови курьеру для отправки в Межрегиональный медико-генетический центр (ММГЦ) для проверки на СМА.

Сотрудники медико-генетической консультации (МГЦ) ежедневно контролируют результаты тестирования на НС и РНС в ВИМИС «АКИНЕО». В случае выявления положительных результатов или получения результата «дефект бланка» МГЦ организует поиск пациента и дальнейшую его маршрутизацию согласно Порядку оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями. Сотрудники МГЦ осуществляют контроль за организацией работы, включая полноценность информационного обмена, на территории субъекта Российской Федерации в МО, выполняющих забор крови на НС и РНС.

В случае обнаружения СМА у ребенка во время скрининга (в течение 24 часов информация передается МГК). В течение 24 часов после получения информации новорожденный из группы риска приглашается в медико-генетическую консультацию на забор крови для повторного скрининга, определения числа копий дефектных генов, а также для проведения тестирования на антитела к вирусу АAV-9. Этот вирус был использован для создания онапарревог абеповилек. Если у

ребенка будет обнаружено значительное количество антител к аденовирусу, применение генной терапии данным препаратом может оказаться неэффективным, и будет выбран другой метод лечения [26].

При необходимости срочной медицинской помощи, врач-генетик медико-генетической консультации отправляет младенца на госпитализацию в медицинское учреждение, специализирующееся на этом заболевании, без ожидания результатов повторного скрининга и дополнительных исследований. Если необходимость в срочной медицинской помощи отсутствует, то врач-генетик направляет ребенка в медицинское учреждение для подтверждающей диагностики.

В случае подтверждения диагноза СМА при повторном скрининге, формируется группа детей с данным заболеванием. Информация о них передается медико-генетической консультацией в медицинскую организацию по месту жительства или пребывания новорожденного в течение 48 часов после получения результатов исследования.

В течение 48 часов после обнаружения СМА у новорожденного, врач-участковый направляет его к специалистам по заболеванию в МО по месту жительства для назначения лечения. Новорожденные могут быть направлены на госпитализацию в медицинское учреждение, специализирующееся на лечении детей с мышечной дистрофией, с согласия лечащего врача по месту проживания.

Таким образом, в рамках РНС в России с начала 2023 года и до 22 сентября прошли неонатальное скрининговое тестирование более чем 887 000 новорожденных. Среди них установлен диагноз СМА у 78 детей. 26 детей уже получили генозаместительную терапию и 12 находятся в ожидании, другим предложены иные варианты терапии [26].

Регистр больных со СМА

В России не существует официальных регистров для заболевания СМА. Информация о пациентах остается только у врачей-специалистов, которые исходя из того, что все дети с диагнозом СМА имеют 5 групп здоровья, должны их постоянно наблюдать (минимум 1 раз в 6 месяцев), осуществляя их диспансеризацию. Этот процесс сопряжен с подачей отчетов в форме №30. В дополнение к этому, врачи также должны заполнять форму №19, касающуюся статистики инвалидности. Тем не менее, не смотря на обилие документов, содержащих информацию о больных СМА, получить подробные данные о них практически нереально. Кроме того, ни в один из известных официальных регистров, в отличие от ряда других орфанных заболеваний, СМА не числится. В связи с чем невозможно рассчитать потребности пациентов в лекарствах и динамике их состояния из-за отсутствия нужной информации. Это все обуславливает необходимость в создании единого федерального реестра больных СМА.

На сегодняшний день исследования в этой области активно ведутся. Не так давно в научной литературе появилось поперечное исследование Федерального Регистра Пациентов с генетически подтвержденным диагнозом Спинальная - Мышечная Атрофия (ФРПСМА). Он создан на базе специально разработанного программного обеспечения и позволяет вносить различную необходимую информацию. ФРПСМА имеет уровни доступа для медицинского и не медицинского персонала и включает в себя общие цели регистров заболеваний (моно- и полинозологические регистры), лекарственных средств и медицинской техники, оказания медицинской помощи, включающие клинические регистры [12].

Постановка диагноза

Если изначально, при неонатальном скрининге, не была выявлена спинальная мышечная атрофия или же скрининг пациенту не был проведен, то первым, кто сталкивается с диагностикой СМА у пациента, является специалист системы первичной медико-санитарной помощи.

При обнаружении патологических проявлений в НС участковые врачи-терапевты (педиатры)/ семейные врачи (врачи общей практики) направляют на прием к специалисту по неврологии. Федеральные рекомендации содержат алгоритм диагностики и лечения заболеваний СМА у детей, который включает:

1. Определение симптомокомплекса «вялого» ребенка;
2. Клинический осмотр, электромиография, биохимический анализ крови с исследованием активности фермента креатининфосфокиназы (КФК);
3. СМА с типичными или с нетипичными клиническими проявлениями;
4. Генетическое исследование наличия делеций в гене SMN1, количества копий генов SMN2;
5. Проведение секвенирования гена SMN1 для поиска точечных мутаций;
6. Определение необходимости и проведение респираторной поддержки пациентов;
7. Проведение основных мероприятий по ортопедической коррекции у детей.

После проведения диагностических исследований, врач-невролог устанавливает диагноз СМА пациентам. Для выявления СМА используются разнообразные методы исследования, например, биохимический анализ крови, электронейромиография, исследование генов с использованием ДНК. Также применяются такие методы обследования, как УЗИ и МРТ, биопсия для исследования мышечной и нервной ткани.

При поступлении пациента в неврологическое отделение, врачи проводят клиническое обследование, используют инструментальные и лабораторные методы для установления предварительного диагноза

заболевания нервной системы в течение первых суток пребывания.

Основной диагноз устанавливается в течение трех суток с момента поступления больного в неврологическое отделение на основании клинико-неврологического обследования, результатов инструментальных и лабораторных методов исследования, динамического наблюдения [1,21].

Получение медицинской помощи

Для пациентов, у которых поставлен диагноз СМА, врач-невролог разрабатывает индивидуальный план многопрофильного наблюдения. В него входит консультация специалистов различных областей, таких как пульмонолог, гастроэнтеролог, диетолог, ортопед, реабилитолог, медицинский генетик, педиатр и др. Проведение медицинской помощи для пациентов с СМА осуществляется различными структурными подразделениями медицинских учреждений, учитывая необходимость обеспечения мероприятий по профилактике, диагностике, лечению и реабилитации. План обследования пациентов может включать в себя консультации иных специалистов при необходимости.

Согласно клиническим рекомендациям 2023 г. в объем диагностики пациентов со СМА входят исследования нервной системы, дыхательной системы (выявление нарушений откашливания, гиповентиляции во время сна, недоразвития грудной клетки и легких, повторных инфекционных заболеваний), желудочно-кишечного тракта (выявления трудностей, связанных с питанием и глотанием, дисфункций, нарушений роста и гипогипертрофии), опорно-двигательного аппарата (выявление мышечной слабости, контрактуры и деформации позвоночника, боли, остеопении, переломов) [12].

Объем оказания первичной медико-санитарной помощи пациентам со СМА предполагает проведение мероприятий для диагностики заболеваний. К ним относится первичный/повторный прием невролога (осмотр и консультация), определение уровня креатинкиназы, ОАК (клинический развернутый), биохимический анализ крови, мочи и общий анализ мочи. Сюда относятся и немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации, в частности специально подобранные программы ЛФК, а также медикаментозная непатогенетическая терапия.

Специализированная помощь пациентам со СМА предполагает помимо всего ранее перечисленного медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением, в состав которых входит ежедневный осмотр врачом-неврологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара, а также назначение лекарственных препаратов психостимуляторов и ноотропных препаратов.

В условиях предоставления медицинской помощи пациентам, страдающим СМА, предусмотрено немало дополнительных мероприятий и услуг. Важно отметить, что в случае наличия медицинских показаний данная категория пациентов может получить бесплатно новые лекарственные препараты с высокой стоимостью (в том числе для патогенетической терапии). Также в список услуг, предоставляемых бесплатно для пациентов с СМА, включены процедуры высокотехнологичной медицинской помощи. Эта категория больных справедливо имеет право на бесплатное получение различных видов медицинских услуг высокого уровня.

Назначение патогенетической терапии

Принятие решения о назначении лекарственного препарата лежит в ведении врача-невролога. Если возникают сомнения у невролога относительно подходящего лечения, можно обратиться к терапевту или другому специалисту для направления пациента на консультацию в специализированном медицинском центре. Там произойдет обсуждение дальнейших шагов в лечении, включая использование современных технологий в медицине. В случае госпитализации пациент имеет возможность запросить проведение консилиума врачей, адресовав свою просьбу главному врачу. Тактика лечения, установленная консилиумом врачей, обязательна для лечащих врачей, в отличие от рекомендаций консультантов, которые реализуются только по согласованию с лечащим врачом [27].

Пациент, получив рекомендации по патогенетической терапии, может первоначально обратиться устно за проведением врачебной комиссии в свою медицинскую организацию. В случае, если врачи не провели комиссию после устного обращения, пациент имеет право написать заявление главному врачу стационара или поликлиники и просить о проведении врачебной комиссии и назначении необходимого препарата по рекомендациям.

В ситуации, когда необходимо проведение патогенетической терапии, ключевым этапом является выдача официального документа на приобретение медикамента - рецепта. Этот документ, который является разрешением на выдачу необходимого лекарства, оформляется лечащим врачом, принимающим пациента в поликлинике по месту жительства. При назначении лекарственных препаратов гражданам, имеющим право на бесплатное получение лекарственных препаратов или на получение лекарственных препаратов со скидкой, оформляется рецептурный бланк формы № 148-1/у-04 (л). На льготном рецептурном бланке формы № 148-1/у-04 (л) рецепт выписывается медицинским работником в двух экземплярах, с одним экземпляром которого пациент обращается в аптечную организацию. Второй экземпляр рецепта приобщается к медицинской карте пациента. Пациент имеет право инициировать письменный запрос на имя главврача на выдачу рецепта в соответствующее медучреждение.

Получение льготных медикаментов начинается с официального предписания медикамента. Если врач или медицинская комиссия выписывает рецепт, следует направить официальное обращение в соответствующее здравоохранительное учреждение регионального уровня для организации выдачи медикаментов. Пациенты с СМА имеют право на получение препаратов для патогенетической терапии, таких как Nusinersen, Zolgensma и Risdiplam, в следующем порядке:

1. На амбулаторной основе для лиц до 19 лет за счет федерального бюджета через фонд «Круг добра»;
2. На амбулаторной основе для лиц с инвалидностью за счет регионального бюджета;
3. В стационарных условиях за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС), и если тариф ОМС не покрывает полную стоимость, то разницу оплачивает региональный бюджет [26,28].

Паллиативная помощь

СМА - это болезнь, которая вызывает у пациентов потребность в паллиативном лечении и часто приводит к ограничению их физической активности.

Пациенты могут получать паллиативную медицинскую помощь от различных медицинских организаций в рамках государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения. Оказание этой помощи происходит при наличии медицинских показаний, с учетом прав пациентов на выбор врача и медицинской организации.

С 2019 года паллиативная помощь стала более комплексной благодаря внесенным изменениям. Теперь она включает в себя психологическую поддержку (пациенту и его родственникам) Эти изменения способствуют предоставлению социальной помощи, защиты и поддержки в психологическом плане [29].

Медицинское вмешательство паллиативного характера направлено на облегчение состояния пациентов любого возраста, для которых нет перспективы исцеления от их болезней. Взрослые, сталкивающиеся с необратимым развитием болезни, включая те случаи, когда болезни нервной системы достигли критической фазы, и где традиционная терапия больше не приносит результатов, могут рассчитывать на такого рода помощь. Сходный подход применяется в отношении детей, когда жизнеугрожающие или сокращающие продолжительность жизни заболевания переходят в фазу, где стандартное лечение теряет свою эффективность. При этом в расчет берутся серьезность положения, особенности функционирования организма и прогнозы по основному заболеванию, включая те случаи, когда нервная система повреждена вследствие врожденных или приобретенных проблем. Медицинское заключение о необходимости оказания пациенту паллиативной медицинской помощи выдают врачебные комиссии медицинских организаций, в которых осуществляется наблюдение и лечение пациентов.

Пациентам, находящимся на стадии паллиативной терапии, полагается получать медикаменты, специализированное питание и медицинские товары безвозмездно, при условии, что это необходимо (имеются медицинские показания) [26].

При оказании паллиативной медицинской помощи в амбулаторных условиях пациенту предоставляются медицинские изделия, предназначенные для поддержания функций органов и систем организма человека, по перечню, утвержденному приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 мая 2019 года № 348н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому» [30].

Таким образом, исходя из всего вышеперечисленного, можно заключить, что на сегодняшний день в терапии спинально-мышечной атрофии практикуется междисциплинарный и комплексный подход, который регламентируется Порядками, Стандартами и Рекомендациями оказания помощи пациентам с этим диагнозом. Помощь оказывается на всех уровнях здравоохранения: от первичной медико-санитарной помощи - до высокоспециализированной с применением дорогостоящих патогенетических препаратов, таких как Nusinersen, Zolgensma, Risdiplam.

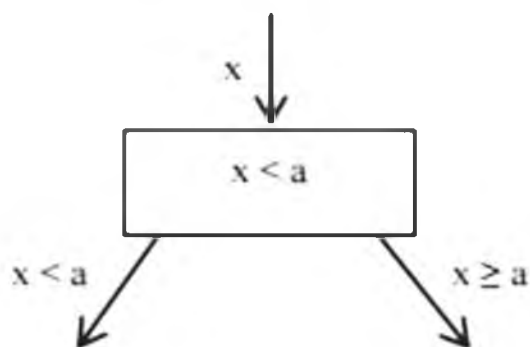


Рис. 1. Функциональный узел ДПР:
 x - входящая переменная;
 a - параметр узла.

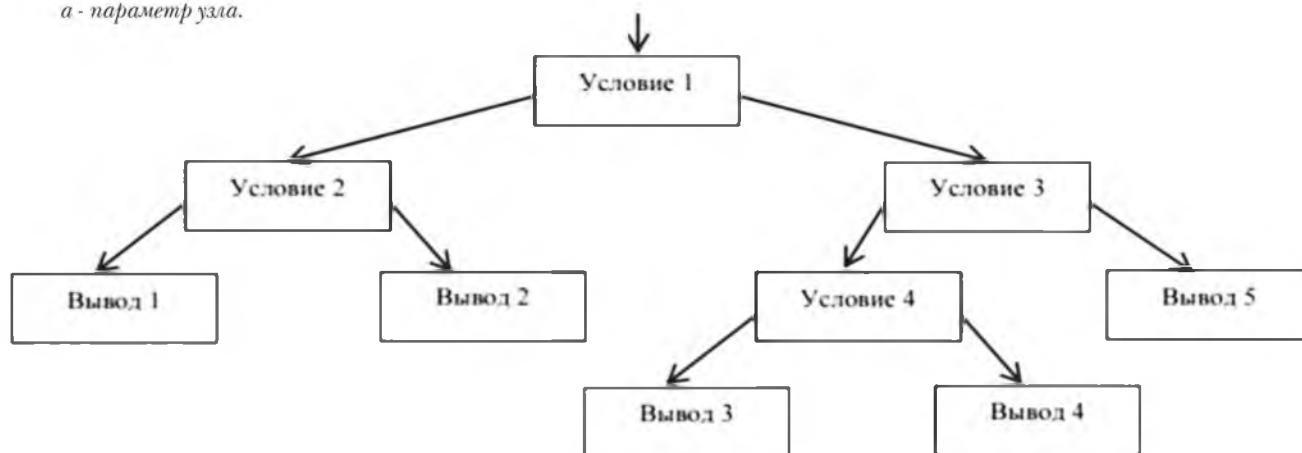


Рис. 2. Дерево принятия решений.

Материал и методы

Для создания экспертной системы «СМА» была написана компьютерная программа, позволяющая провести дифференциальную диагностику и получить второе врачебное мнение.

Экспертная система (ЭС) - это компьютерная система, содержащая в себе знания специалистов в конкретной предметной области, и которая на основе этих знаний способна к самостоятельному принятию решений. ЭС получила широкое распространение в области медицины в качестве помощника врача при постановке предварительного диагноза. В данной главе будет описан пример реализации ЭС для ранней диагностики СМА. Данная ЭС построена на базе совокупности дифференциально-диагностических признаков, для постановки диагноза применяются деревья принятия решений (ДПР) (рис. 1). Программная разработка была выполнена на языке программирования Python.

Дерево принятия решений (также называют деревом классификации или регрессионным деревом) - средство поддержки принятия решений, использующееся в машинном обучении, анализе данных и статистике (рис. 2). Структура дерева представляет собой «листья» и «ветки». На ребрах («ветках») дерева решения записаны признаки, от которых зависит целевая функция, в «листьях» записаны значения целевой функции, а в остальных узлах - признаки, по которым различаются случаи. Чтобы классифицировать новый случай, надо спуститься по дереву до листа и выдать соответствующее значение. Цель состоит в том, чтобы создать модель, которая предсказывает значение целевой переменной на основе нескольких переменных на входе.

В отличие от остальных методов добычи данных, метод дерева принятия решений имеет несколько достоинств:

Прост в понимании и интерпретации. Не требует специальной подготовки данных, как например: нормализации данных, добавления фиктивных переменных, а также удаления пропущенных данных. Способен работать как с категориальными, так и с интервальными переменными. (Прочие методы работают лишь с теми данными, где присутствует лишь один тип переменных. Например, метод отношений может быть применён только на номинальных переменных, а метод нейронных сетей только на переменных, измеренных по интервальной шкале.) Позволяет работать с большим объёмом информации без специальных подготовительных процедур. Данный метод не требует специального оборудования для работы с большими базами данных.

Результаты

Разработка экспертной системы

Исходя из материалов выше, можно сделать вывод, что СМА является серьезной проблемой здравоохранения, в связи с тем, что влечет за собой тяжелую финансовую и социальную нагрузку. Нехватка информации о болезни, ее лечении и дефиците квалифицированных медицинских специалистов являются причинами несвоевременной постановки точного диагноза. Задержка в установлении диагноза после появления первых признаков болезни усугубляет прогноз и увеличивает вероятность развития серьезных осложнений. Существует потребность в улучшении системы здравоохранения для обеспечения комплексной помо-

щи пациентам с редкими заболеваниями, требующими внимания различных специалистов. Для решения этой проблемы могут быть использованы экспертные системы.

Структура программы

Разработанная нами медицинская ЭС «СМА» была реализована на языке программирования Python в среде разработки MS Visual Studio Code.

Программа состоит из следующих частей:

Определение констант для различных заболеваний:

DISEASE_0 - Проксимальная спинальная мышечная атрофия 0 типа

DISEASE_I - Проксимальная спинальная мышечная атрофия I типа (болезнь Верднига-Гоффмана)

DISEASE_II - Проксимальная спинальная мышечная атрофия II типа (болезнь Дубовица)

DISEASE_III - Проксимальная спинальная мышечная атрофия III типа (болезнь Кугельберга-Веландер)

DISEASE_CMT - Невральная амиотрофия Шарко-Мари-Тута

DISEASE_MYOPATHY - Врожденная миопатия

Функция `diagnose_sma`, которая принимает шесть параметров:

`age` - возраст пациента

`smn1_deletion` - наличие удаления гена SMN1

`creatine_kinase_level` - уровень креатинкиназы

`symptoms` - симптомы заболевания, введенные пользователем

`muscle_biopsy` - наличие характерных для врожденной миопатии изменений



Рис. 3. Схема структуры программы для постановки диагноза СМА.

genetic_CMT - наличие дупликации/делеции гена PMP22
Функция анализирует введенные данные и возвращает соответствующий диагноз.

Запрос ввода данных от пользователя:

возраст

наличие делеции гена SMN1

уровень креатинкиназы

симптомы заболевания

наличие характерных для врожденной миопатии изменений

наличие дупликации/делеции гена PMP22

Вызов функции diagnose_sma с введенными данными и вывод результата диагноза.

Пользовательский интерфейс (рис. 3,4).

Созданная экспертная система «СМА» работает на базе совокупности дифференциально-диагностических признаков в форме вопрос-ответ.

Работа программы начинается с ввода через командную строку данных о пациенте (возраст, наличие делеции гена SMN1, уровень креатинкиназы, симптомы заболевания, наличие характерных для врожденной миопатии изменений, наличие дупликации/делеции гена PMP22). Далее эти данные сравниваются через функцию diagnose_sma, с каждым из эталонных диагнозов на наличие совпадений и возвращает соответствующий диагноз. Программа проводит дифферен-

циальную диагностику между 0, 1, 2, 3 типами СМА, Невральная амиотрофия Шарко-Мари-Тута, Врожденная миопатия по характерным клиническим проявлениям и данным лабораторных исследований, введенных пользователем. Конечный результат, содержащий диагноз пациента выводится в командной строке.

Выводы

В ходе работы было рассмотрено заболевание спинальная мышечная атрофия, оценена его распространенность, систематизированы ключевые законодательные документы, регламентирующие порядок оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями, описаны особенности организации приема, диагностики и маршрутизации больных со СМА.

Была разработана и реализована экспертная система для ранней диагностики СМА, использующая алгоритм, составленный на совокупности дифференциально-диагностических критериев, характерных для разных типов СМА, для постановки диагноза применяются деревья принятия решений (ДПР). Данная медицинская экспертная система: производит раннюю диагностику заболевания по совокупности дифференциально-диагностических признаков; обеспечивает специалиста достоверными результирующими данными о наличии диагностируемого заболевания.

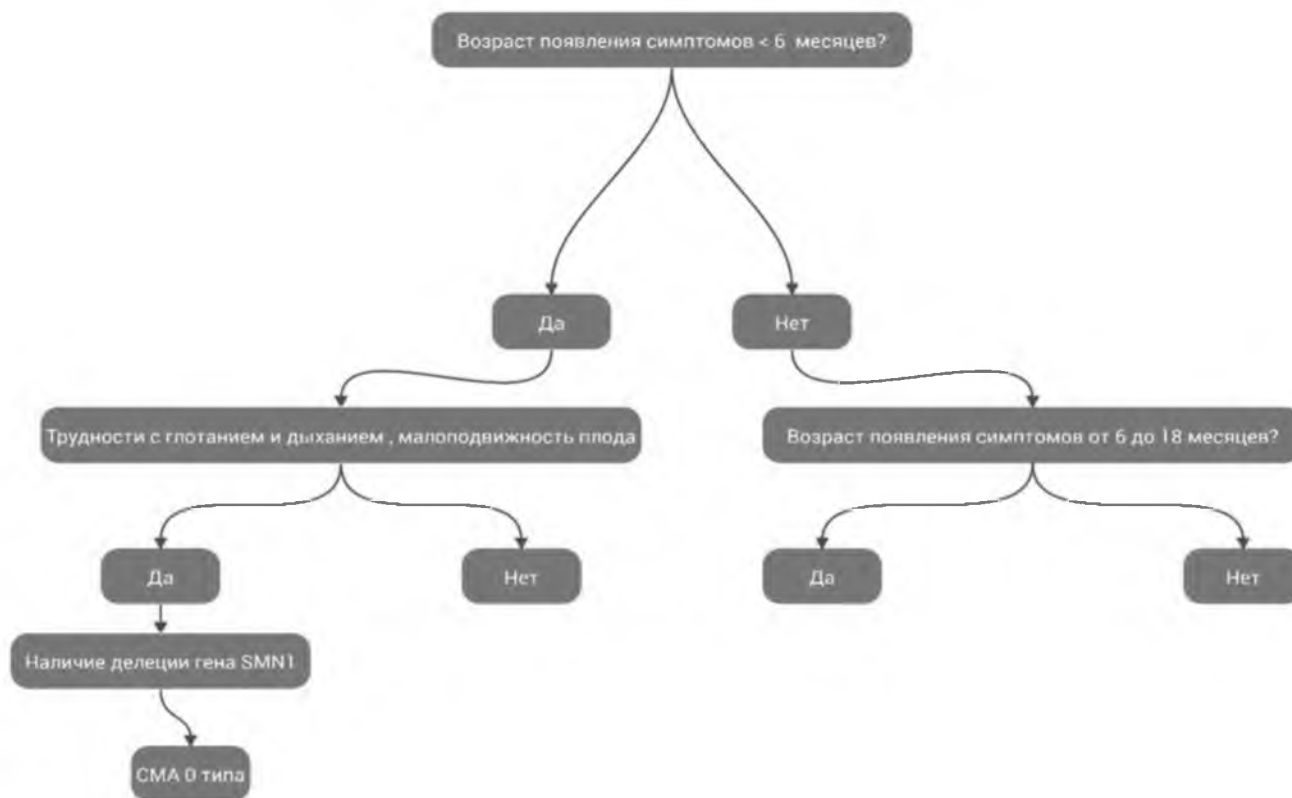


Рис. 4. Фрагмент алгоритма, по которому программа выставляет диагноз.

Обсуждение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) - заболевание, поражающее нервную систему и вызывающее прогрессирующую слабость и атрофию мышц. Оно представляет собой генетическое нарушение, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, и значительно снижает качество жизни пациентов и их близких. В связи с этим, комплексный подход в оказании медицинской помощи играет ключевую роль в управлении заболеванием и облегчении его симптомов. На сегодняшний день выделяют 5 типов СМА, тяжесть которых от 0 к IV снижается. Заболевание без терапии прогрессирует, приводя к инвалидизации пациента и смерти. На сегодняшний день существует патогенетическая терапия, позволяющая затормозить гибель мотонейронов. В России на 2023 год зарегистрировано три лекарственных препарата: Nusinersen, Zolgensma и Risdiplam, два из которых входят в перечень ЖНВЛП. Доступ к этим препаратам для пациентов возможен благодаря существующим в Российской Федерации программам помощи пациентам со спинально-мышечной атрофией, в том числе и организованному в 2021 г. по Указу президента В.В. Путина Фонду «Круг добра» [21].

Несмотря на то, что СМА не входит ни в один «льготный» перечень (заболевание внесено только в «Большой перечень»), пациенты с этим заболеванием получают терапию высокостоящими патогенетическими препаратами благодаря средствам, которые выделяются из регионального и федерального бюджета. Но на пути получения дорогого во всех смыслах лекарства больные, в первую очередь взрослые пациенты, часто сталкиваются с бюрократическими трудностями, отказами, нарушениями своих прав.

Исходя из действий, предпринятых Министерством здравоохранения в последнее десятилетие, можно сделать вывод, что государство старается всячески идти навстречу данной группе пациентов, вводятся и отрабатываются алгоритмы, которые позволят пациентам быстро диагностировать и получать терапию, но для этого нужно больше времени.

Уже сделано многое, введен расширенный неонатальный скрининг (выявление больных СМА на доклинической стадии, раннее начало терапии и более успешное

лечение), составлены клинические рекомендации (2023 г.), учрежден федеральный Фонд «Круг Добра», создан прототип первого реестра больных со спинально-мышечной атрофией, создаются референс-центры, пациентам с этой патологией оказывается комплексное, мультидисциплинарное лечение и т.д. Все это дает надежду на то, что доступность лечения СМА на всех уровнях в ближайшее время будет только повышаться, в его качество увеличиваться.

Результатами данной работы является впервые разработанная экспертная система «СМА» (далее ЭС). Данная ЭС осуществляет проведение ранней диагностики СМА заболеваний, что обеспечивает специалиста достоверными данными для постановки диагноза. Стоит отметить, что данная ЭС является примером программы, которая может быть улучшена за счёт усовершенствования алгоритма принятия решений, и использоваться в медицинских учреждениях для облегчения постановки диагноза СМА или других схожих заболеваний.

Для продолжения работы в данном направлении ещё много необходимо выполнить, в частности произвести внедрение данного программного обеспечения, интегрированного с электронными медицинскими картами, предоставляющего врачам рекомендации по диагностике, подтипу СМА и выбору оптимального варианта лечения на основе данных пациента. Разработка платформы для маршрутизации пациентов. Создание онлайн-платформы, обеспечивающей централизованный сбор и анализ данных о пациентах со СМА, включая тяжесть заболевания, генотип, местоположение, доступные ресурсы и предпочтения по лечению. Исследование возможностей применения и использования телемедицины для проведения удаленного консультирования, мониторинга состояния пациентов со СМА и повышения доступности специализированной помощи.

Разработка мобильных приложений для пациентов, предоставляющих информацию о заболевании, доступ к образовательным материалам, поддержку врача и возможность отслеживать прогресс лечения.

Реализация данного исследования позволит повысить эффективность диагностики СМА, ускорить начало лечения и улучшить качество жизни не только самих пациентов, но их семей. ■

Список литературы/References

1. Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения. *Нервные болезни*. 2015; 3: 9-17.
2. Seliverstov YuA, Klyushnikov SA, Illarioshkin SN. Spinal muscular atrophy: the concept, differential diagnosis, treatment prospects. *Nervous diseases*. 2015; 3: 9-17 [In Russ].
3. Miller KL, Lanthier M. Investigating the landscape of US orphan product approvals. *Orphanet J. Rare Dis*. 2018; 13(1):183. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0930-3>
4. Витковская И.П., Абрамов С.И., Зеленова О.В. Анализ затрат государства при заболевании спинальная мышечная атрофия в Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2024; 1: 625-651.
5. Vitkovskaya IP, Abramov SI, Zelenova OV. Cost analysis of the state in the disease spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Modern problems of healthcare and medical statistics*. 2024; 1: 625-651 [In Russ].
6. Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Петряйкина Е.Е., Колтунов И.Е. Раннее выявление врожденных и наследственных заболеваний (неонатальный скрининг, селективный скрининг). Опыт региона и перспективы развития. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018; 2(1-1): 62-66.
7. Vitkovskaya IP, Pechatnikova NL, Petryaikina EE, Koltunov IE. Early detection of congenital and hereditary diseases (neonatal screening, selective screening). Regional experience and development prospects. *Russian Medical Journal. Medical review*. 2018; 2(1-1): 62-66 [In Russ].
8. Морозов А.М. и др. Электронейромиография: современный взгляд на возможности применения (обзор литературы). *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2022; 3 (57): 107-116.
9. Morozov AM, et al. Electroneuromyography: a modern view of the possibilities of application (literature review). *Bulletin of the medical Institute «Reaviz»: rehabilitation, doctor and health*. 2022; 3 (57): 107-116 [In Russ].
10. Рушкевич Ю.Н. и др. Спинальная мышечная атрофия: клиника, диагностика, лечение. *Медицинские новости*. 2022; 3(330): 21-25.
11. Rushkevich YuN, et al. Spinal muscular atrophy: clinic, diagnosis, treatment. *Medical news*. 2022; 3(330): 21-25 [In Russ].
12. Артемьева С.Б. и др. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2022; 12(1): 29-38.
13. Artemyeva SB, et al. Experience in the use of gene replacement therapy with Zolgensma® (onasemnogen abeparvovek) in real clinical practice in Russia. *Neuromuscular diseases*. 2022; 12(1): 29-38 [In Russ].
14. Артемьева С.Б. и др. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2020; 10(3): 35-41.
15. Artemyeva SB, et al. The effectiveness and safety of the drug nusinersen in the framework of the extended access program in Russia. *Neuromuscular diseases*. 2020; 10(3): 35-41 [In Russ].
16. Витковская И.П., Абрамов С.И., Зеленова О.В. Анализ затрат государства при заболевании спинальная мышечная атрофия в Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2024; 1: 625-651.
17. Vitkovskaya IP, Abramov SI, Zelenova OV. Cost analysis of the state in the disease spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Modern problems of healthcare and medical statistics*. 2024; 1: 625-651 [In Russ].
18. Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Петряйкина Е.Е., Колтунов И.Е. Раннее выявление врожденных и наследственных заболеваний (неонатальный скрининг, селективный скрининг). Опыт региона и перспективы развития. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018; 2(1-1): 62-66.
19. Vitkovskaya IP, Pechatnikova NL, Petryaikina EE, Koltunov IE. Early detection of congenital and hereditary diseases (neonatal screening, selective screening). Regional experience and development prospects. *Russian Medical Journal. Medical review*. 2018; 2(1-1): 62-66 [In Russ].
20. Гайдук А.Я. и др. Проблемы нормативно-правового регулирования организации проведения реабилитационных мероприятий пациентам со спинальной мышечной атрофией 5q в России. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023; 3: 655-667.
21. Hajduk AY, et al. Problems of regulatory regulation of the organization of rehabilitation activities for patients with spinal muscular atrophy 5q in Russia. *Modern problems of healthcare and medical statistics*. 2023; 3: 655-667 [In Russ].
22. Гаранкина Р.Ю. и др. Орфанные заболевания: регулирование лекарственного обеспечения пациентов в России. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2023; 25(4): 38-47.
23. Garankina RYu, et al. Orphan diseases: regulation of drug provision for patients in Russia. *Medical and phar-*

maceutical journal «Pulse». 2023; 25(4): 38-47 [In Russ].

14. Семья СМА. Электронный ресурс.

The SMA family. Electronic resource [In Russ].

<https://f-sma.ru/issledovaniya/risdiplom-jvnlp/>

15. Соколова М.Г. Современный взгляд на орфанные заболевания у детей.

Sokolova MG. Modern view on orphan diseases in children [In Russ].

<http://sibac.info/10310>.

16. СПС Консультант Плюс. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ (последняя редакция) (Дата обращения: 10.10.2024).

Federal Law «On the Basics of Public Health protection in the Russian Federation» dated 11.21.2011 №323-FZ [In Russ].

17. СПС Консультант Плюс. «Конституция Российской Федерации» (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020).

«The Constitution of the Russian Federation» (adopted by popular vote on 12.12.1993 with amendments approved during the all-Russian vote on 07.01.2020) [In Russ].

https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/8c815f376c72a61b3df7905bb5aae9f144d2cb0d%20/

18. СПС Консультант Плюс. Федеральный закон от 29.11.2010 №326-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2024).

«On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation» (with amendments and additions, intro. effective from 01.01.2024) [In Russ].

https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_107289/27f9ddea0cccf9a6b90bb2cb8b545d436f18157/

19. Федеральный закон от 22 декабря 2014 г. N 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями).

«On Amendments to the Federal Law «On the Circulation of Medicines» (with amendments and Additions). Federal Law №429-FZ of December 22, 2014 [In Russ].

<https://base.garant.ru/70826338/>

20. Стародубов В.И. и др. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование по определению распространенности спинально-мышечной атрофии на территории Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020; 4: 298-316.

Starodubov VI, et al. The first observational epidemiological study to determine the prevalence of spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Modern problems of healthcare and medical statistics*. 2020; 4: 298-316 [In Russ].

21. Указ Президента РФ от 5 января 2021 г. №16 «О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том чис-

ле редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра»

Decree of the President of the Russian Federation dated January 5, 2021 №16 «On the creation of a Fund to support children with severe life-threatening and chronic diseases, including rare (orphan) diseases, «Circle of Goodness» [In Russ].

<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400068476>

22. Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH, et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature*. 1990; 344(6266): 540-541.

23. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015; 51(2): 157-167.

24. Федеральный закон от 6 марта 2019 г. №18-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи».

Federal Law №18-FZ dated March 6, 2019 «On Amendments to the Federal Law «On the Basics of Public Health Protection in the Russian Federation» on the Provision of Palliative Care» [In Russ].

<https://base.garant.ru/72189464/>

25. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ (последняя редакция).

«On the Basics of Public Health protection in the Russian Federation» dated 11.21.2011 №323-FZ (latest edition) [In Russ].

26. Маретина М.А. и др. Современные тенденции в диагностике, скрининге и лечении спинальной мышечной атрофии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022; 77(2): 87-96.

Maretina MA, et al. Current trends in the diagnosis, screening and treatment of spinal muscular atrophy. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022; 77(2): 87-96 [In Russ].

27. Косарева А.Р., Цоцонава Ж.М. Инновационные методы лечения спинальной мышечной атрофии у детей. *Volgamedscience*. 2021; 490-491.

Kosareva AR, Tsotsonava JM. Innovative methods of treatment of spinal muscular atrophy in children. *Volgamedscience*. 2021; 490-491 [In Russ].

28. Шпилюкова Ю.А., Иллариошкин С.Н. Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики. *Нервно-мышечные болезни*. 2022; 12(4): 37-45.

Shpilyukova YuA, Illarioshkin SN. Spinal muscular atrophy in adults: problems of early diagnosis. *Neuromuscular diseases*. 2022; 12(4): 37-45 [In Russ].

29. Шаймурзин М.Р. Спинальные мышечные атрофии у детей: эпидемиология, фенотипические особенности и современные возможности ранней клинико-инструментальной диагностики. *Международный неврологический журнал*. 2019; 4(106): 73-80.

Shaimurzin MR. Spinal muscular atrophy in children: epidemiology, phenotypic features and modern possibilities of early clinical and instrumental diagnosis. *International Journal of Neurology*. 2019; 4(106): 73-80 [In Russ].

30. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 мая 2019 г. №348н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предо-

ставляемых для использования на дому» (с изменениями и дополнениями).

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 348n dated May 31, 2019 «On approval of the list of medical devices intended to maintain the functions of organs and systems of the human body provided for use at home» (with amendments and additions) [In Russ].

<https://base.garant.ru/72283942/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

СОПРУН ЛИДИЯ АЛЕКСАНДРОВНА - [ORCID: 0000-0001-8396-0418]

к.м.н., доцент кафедры организации здравоохранения и медицинского права,
Санкт-Петербургский государственный университет,

199034 Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9;
врач-эпидемиолог, 1 категории

Клиника высоких медицинских технологий им. Пирогова СПбГУ

190020 Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 154;
врач-эпидемиолог, 1 категории

ГБУЗ ЛО «Гатчинская клиническая межрайонная больница»

188300, Ленинградская область, г. Гатчина, ул. Роцинская, 15а корп. 1;

ЛЕОНЕНКО ИРИНА ВИКТОРОВНА - [ORCID: 0009-0008-1160-8616]

клинический ординатор 1 года обучения,

Санкт-Петербургский государственный университет,

199034 Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9;

ГАВРИЛОВА НАТАЛИЯ ЮРЬЕВНА - [ORCID: 0000-0002-2957-410X]

к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии,

Санкт-Петербургский государственный университет,

199034 Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9;

врач-невролог,

Клиника высоких медицинских технологий им. Пирогова СПбГУ

190020 Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 154;
врач-невролог,

ГБУЗ ЛО «Гатчинская клиническая межрайонная больница»

188300, Ленинградская область, г. Гатчина, ул. Роцинская, 15а корп. 1.

Конфликт интересов, информация о клинической базе и финансировании

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование проведено без спонсорской поддержки. Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.