

# **Рекомендации по ведению пациентов и респираторной поддержке при спинальной мышечной атрофии**

**В. А. Сансоне  
Ф. Рачча  
Г. Оттонелло  
А. Вянелло  
А. Бернарделлини  
Дж. Кресчиманно  
Дж.Л. Казираги**



# Рекомендации по ведению пациентов и респираторной поддержке при спинальной мышечной атрофии (СМА) типов 1-3.

## Первое согласительное совещание Ассоциации «Семьи СМА» (Италия) Рим, Италия, 30-31 января 2015 г.

От имени Ассоциации «Семьи СМА» (Италия):

*В. А. Сансоне, Клинический центр НЕМО, отделение нейрореабилитации, Миланский университет, Милан, Италия;*  
*Ф. Рачча, Отделение детской анестезиологии и интенсивной терапии, Больница Антонио Бьяджо и Чезаре Арриго, Александрия, Италия*

*Г. Оттонелло, Научный комитет Ассоциация «Семьи СМА», Милан, Италия*

*А. Вьянелло, отделение респираторной патологофизиологии, Университетская больница Падуи, Падуя, Италия*

*А. Бернарделлини, IRCCS - Национальный институт неврологии, Павия, Италия*

*Дж. Кресчиманно, А.О. Osperadi Riuniti Villa Sofia-Cervello, Палермо, Италия*

*Дж.Л. Казираги, Ассоциация «Семьи СМА», Милан, Италия*

### 1. Введение

Двадцать три участника из нескольких центров в Италии встретились в Риме, чтобы обсудить респираторную поддержку при спинальной мышечной атрофии (СМА) и выработать минимальный набор рекомендаций по респираторной поддержке для соответствующих типов и степени тяжести СМА. Группа включала 8 пульмонологов, 6 специалистов по интенсивной терапии, 2 педиатра, 2 взрослых невролога и 5 детских неврологов, а также представителей Ассоциации «Семьи СМА» (Италия).

Несмотря на наличие стандартов по респираторной поддержке при СМА [1] и врожденных миодистрофиях [2], есть много вопросов, которые все еще являются спорными [3,4]. Доказательная база в этой области ограничена тем, что предыдущие исследования рассматривали разнородные группы пациентов, использовали различные классификации подтипов СМА, а также различные респираторные протоколы, предполагающие применение широкого диапазона аппаратов ИВЛ и различных техник откашливания [5–8].

Основная цель семинара состояла в том, чтобы обновить существующие рекомендации 2007 года по стандартам респираторной поддержки при СМА [1], основанные на обзоре литературы и мнениях большого числа экспертов, собранных в ходе исследования. Поиск литературы был выполнен через ресурс PubMed (<http://www.pubmed.gov>) по литературе с января 1991 по декабрь 2014 г. Итальянские центры нейромышечных заболеваний, специализирующиеся на СМА, также собрали опыт 454 пациентов из итальянского Реестра СМА (<http://www.registronmd.it>). Из них были доступны данные 422 пациентов со следующими типами СМА: 85 СМА 1, 202 СМА 2 и 135 СМА 3. Таблица 1 суммирует данные итальянского Реестра СМА. Мы использовали метод неофициального обсуждения, включающий дискуссионные группы с модерированными обсуждениями председателями. Групповые обсуждения проводились со всеми участниками и с представителями Ассоциации «Семьи СМА» (Италия). Все рекомендации или предложения по уходу и поддержке были выдвинуты и представлены на голосование экспертов во время пленарного круглого стола. Согласие считалось достигнутым при единодушном голосовании по одному из обсуждавшихся вариантов.

Конкретными целями семинара были: (i) определить минимальный набор диагностических тестов, которые должны быть выполнены на этапе начальной оценки пациента со СМА в соответствии с возрастом и степенью заболевания пациента; (ii) определить критерии для начала применения неинвазивной вентиляции легких при СМА; (iii) описать протоколы по очистке дыхательных путей.

### 2. Клинический диагноз и классификация спинальной мышечной атрофии: пересмотр ранее принятых стандартов

Спинальная мышечная атрофия – это группа тяжелых нейромышечных заболеваний с аутосомно-рецессивным наследованием, которые характеризуются дегенерацией альфа-моторных нейронов в передних рогах спинного мозга, приводящей к прогрессирующей проксимальной мышечной слабости и параличу, из-за гомозиготной делеции гена SMN1 на длинном плече хромосомы 5, кодирующей синтез белка SMN. SMN2 – ген, гомологичный SMN1, который отличается от SMN1 только пятью последовательностями нуклеотидов [9].

Оба гена SMN потенциально кодируют идентичные белки, хотя большинство транскриптов гена SMN1 являются полноразмерными, тогда как большинство транскриптов гена SMN2 не содержат 7-й экзон. Поэтому ген SMN2 только частично функционален, и у пациентов со СМА вырабатывается мало полноценного белка SMN. При этом число копий SMN2 нельзя считать точным прогностическим фактором ни для какого определенного пациента.

Таблица 1  
Данные регистра Ассоциации «Семьи СМА» (Италия)

		СМА 1	СМА 2	СМА 3
		Всего 85	Всего 202	Всего 135
Число пациентов на вентиляционной поддержке		58 (68,2%)	55 (27,2%)	7 (5%)
Время нахождения на ИВЛ	Ночью	28 (33%)	48 (24%)	7 (5%)
	Круглосуточно	3 (3,5%)	4 (2%)	0
Способ искусственной вентиляции	Маска	31 (36,5%)	52 (26%)	7 (5%)
	Трахеостома	27 (32%)	3 (1,5%)	0
Число пациентов с гастростомой		40 (47%)	8 (4%)	0

Степень тяжести СМА колеблется от наиболее тяжелой, с дебютом в пренатальном периоде, до легкой формы, которая проявляется во взрослом возрасте. Клиническая классификация СМА основывается как на возрасте, в котором проявилась болезнь, так и на максимальной двигательной способности пациента. Традиционно различают четыре типа в зависимости от течения болезни. Тип 1 - самый тяжелый: раннее начало и отсутствие двигательных способностей, обычно пациенты с заболеванием данного типа доживают не более чем до 2-х лет. Тип 2 - промежуточный тип, характеризуемый более поздним началом, пациент может принимать сидячее положение, выживаемость может достигать взрослого возраста. Тип 3 – самая мягкая форма, проявляющаяся в возрасте от 1 года, пациент может ходить и стоять. Прогноз более благоприятен. Тип 4, так называемая “взрослая форма”, проявляется в возрасте от 10 до 20 или от 20 до 30 лет и имеет благоприятный прогноз. Эта классификация полезна для описания спектра тяжести СМА, но не позволяет сформулировать отдельные программы реабилитации для различных подтипов в пределах каждой группы. Поэтому необходима дальнейшая классификация СМА. По тяжести фенотипа, дети со СМА 1 могут быть классифицированы как 1a, 1b или 1c. Эти подтипы предполагают различный прогноз и степень потребности в уходе [9]. «Истинная» СМА 1 обычно диагностируется в течение первых 3 месяцев жизни, пациенты не могут держать голову (1a и 1b). Дети с промежуточной формой могут держать голову по крайней мере несколько месяцев и получают диагноз СМА 1 после первых 3 месяцев жизни (1c) (Таблица 2). Независимо от типа, тяжесть заболевания может быть различной и со временем изменяться, поскольку болезнь представляет собой клинический континуум.

Все фенотипы обусловлены одним и тем же нарушением на молекулярном уровне. Вариативность в копировании SMN2 - механизм, который, как предполагается, определяет большое клиническое разнообразие типов СМА. Обычно существует достаточно надежная корреляция между тяжестью фенотипа и числом копий SMN2 у относительно большой группы пациентов, но описаны отдельные случаи, когда родные братья с одинаковым числом копий SMN2 имели различные типы СМА.

В различных исследованиях были выявлены следующие прогностические факторы: (i) промежуток времени между рождением и первыми симптомами при СМА 1; (ii) возраст появления первых симптомов для типов 2 и 3 СМА; (iii) проявление мышечной слабости до возраста 3 лет для типа 3 СМА. Важно принять во внимание, что необходимо провести неоднократные исследования прежде, чем отнести пациента к тому или иному типу СМА. Двигательные способности могут развиваться позже ожидаемых сроков.

На вопрос, являются ли функциональные изменения, происходящие со временем при более легкой форме, результатом прогрессирующей слабости или определяются, главным образом, ростом тела пациента, все еще нет однозначного ответа, и вопрос продолжает исследоваться.

Недавно изданные работы подтверждают, что СМА - вполне стабильная болезнь с медленным снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и других функциональных параметров. Прогрессирование мышечной слабости - вероятно, результат невозможности набрать достаточную силу и массу мышц, которые бы соответствовали растущим потребностям, связанным с нормальным ростом и развитием.

### 3. Модуль 1: Нарушение функции внешнего дыхания и существующие рекомендации по респираторной поддержке пациентов с нейромышечными заболеваниями

Существуют различные причины и механизмы, определяющие развитие дыхательной недостаточности у пациентов с нейромышечными заболеваниями (НМЗ), в частности слабость дыхательных мышц, непродуктивный кашель и нарушение дыхания во сне.

Слабость дыхательных мышц, определяемая как неспособность находящихся в состоянии покоя дыхательных мышц создавать нормальный уровень давления и скорости потока воздуха при входе и выдохе, встречается часто. Поскольку

Таблица 2

Сводная таблица последних критериев классификации подтипов СМА с учетом клинического прогноза и количества копий гена SMN2.

Тип СМА	Возраст дебюта болезни	Максимальные двигательные функции	Подклассификация	Прогноз	Кол-во копий гена SMN
0 (очень тяжелый)	Новорожденность/внутриутробные признаки	Не могут сидеть	—	Если не лечить, смерть к возрасту 1 мес	
1 (тяжелый)	0-6 месяцев	Не могут сидеть Некоторые – держать голову	1a: симптомы появляются в период новорожденности; пациент не может держать голову 1b: симптомы после периода новорожденности, обычно к 3 мес., не могут держать голову 1c: Дебют обычно после 3 мес, могут держать голову	Если не лечить, смерть к 2 годам. Лучший ответ на лечение, если симптомы появляются после 3 мес	1 или 2 у большинства пациентов (в 80% случаев)
2 (средний)	7-18 мес	Могут сидеть, не могут стоять	В зависимости от двигательных возможностей, от 2.1 до 2.9	Доживают до взрослого возраста, возможны проблемы с дыханием	3 в более чем в 80% случаев
3 (легкая)	Старше 18 мес	Могут стоять и ходить	3A: проявляется до 3 лет 3B: после 3 лет	Доживают до взрослого возраста, пациенты, с более ранним дебютом, могут потерять способность ходить	3 или 4
4 (взрослая)	10-30 лет	Могут стоять и ходить	—	Доживают до взрослого возраста, обычно способность ходить сохраняется	4 или более

у нейромышечных больных эластичность легочной ткани и подвижность грудной стенки могут быть снижены, механическая нагрузка на слабые дыхательные мышцы (в особенности, на диафрагму) может возрасти. Дисбаланс между нагрузкой и вентиляционной емкостью легких приводит к мышечному утомлению и дыхательной недостаточности [10]. Сниженная вентиляционная способность легких, приводящая к дыхательной недостаточности, может проявляться только в ночное время и возникать вследствие непродуктивной работы диафрагмы, когда пациент не способен полноценно дышать в положении лежа на спине, или вследствие тяжелой общей слабости дыхательных мышц.

Для продуктивного кашля должна быть задействована бульбарная мускулатура, а также мышцы вдоха и выдоха (преимущественно брюшные и межреберные мышцы). Очистка дыхательных путей от бронхо-легочного секрета и присутствие мокроты может стать постоянной проблемой у пациентов с общей мышечной слабостью, а также у пациентов, аспирирующих слюну и пищу. У пациентов с дисфункцией дыхательных мышц, даже при сохранной функции бульбарной мускулатуры, дренаж мокроты может вызывать затруднения при инфекциях дыхательных путей или после общей анестезии, или во время любого другого периода повышенной бронхо-легочной секреции.

Термин «нарушение дыхания во сне» (sleep-disordered breathing) относится к развитию центрального обструктивного или смешанного апноэ, гиповентиляции, или обоих этих симптомов во время сна. Пациенты с НМЗ подвержены нарушению дыхания во сне, особенно в фазе быстрого движения глаз (REM-фазе сна), при этом наиболее частой формой такого нарушения является гиповентиляция. Причиной гиповентиляции является уменьшение дыхательного объема, особенно во время REM-фазы сна [11]. Фактически, когда у пациентов наблюдается тяжелая форма расстройства функции диафрагмы, снижение функции межреберных и вспомогательных мышц, которое происходит в REM-фазу сна, может усугублять физиологические респираторные события, что приводит к гиповентиляции и нарушению газообмена. Со временем гиповентиляция во время сна может приобрести более длительный характер, приводя к развитию тяжелой формы гипоксии, повышению уровня углекислого газа в крови и подавлению активности дыхательного центра. Создается замкнутый круг, который может привести к развитию устойчивой гиповентиляции не только в ночное, но и в дневное время, а также увеличению нагрузки на правый желудочек сердца и острой сердечно-легочной недостаточности.

У пациентов с НМЗ во время сна также отмечается обструктивный синдром из-за слабости мышц гортани и глотки, обуславливая предрасположенность к коллапсу дыхательных путей. Согласно предположениям, коллапс верхних дыхательных путей возникает в результате отрицательного давления при вдохе, которое действует на стенки глотки с пониженным мышечным тонусом. Поскольку существует вероятность того, что первые признаки нарушения дыхания будут проявляться во время сна, рекомендуется проводить мониторинг пациентов с НМЗ на предмет нарушения дыхания во время сна [11].

Эти механизмы можно в разной степени отнести ко всем пациентам с нейромышечными заболеваниями, но они особенно характерны для пациентов со СМА. СМА может поражать все основные группы дыхательных мышц, включая

мышцы вдоха и выдоха и бульбарную мускулатуру, при этом степень поражения и механизмы, ведущие к нарушению дыхания, могут различаться в зависимости от типа СМА и стадии заболевания. Следовательно, важно разработать такие рекомендации и методы лечения, которые соответствовали бы тому или иному состоянию пациентов.

#### 4. Модуль 2: Нарушение дыхательной функции и ее лечение у пациентов со СМА

У пациентов со СМА наблюдается слабость мышц вдоха и выдоха, при этом больше поражены мышцы выдоха и межреберная мускулатура, а диафрагма функционирует относительно лучше. Болезни легких – основная причина возникновения осложнений и смертности пациентов со СМА 1-го и 2-го типов; кроме того, они также могут развиваться у небольшой доли пациентов со СМА 3-го типа [1]. Из-за сохранной сократительной способности диафрагмы и высокой эластичности грудной стенки у детей со СМА типа 1 и 2 грудная клетка нередко становится впалой, приобретая колоколообразную форму [12].

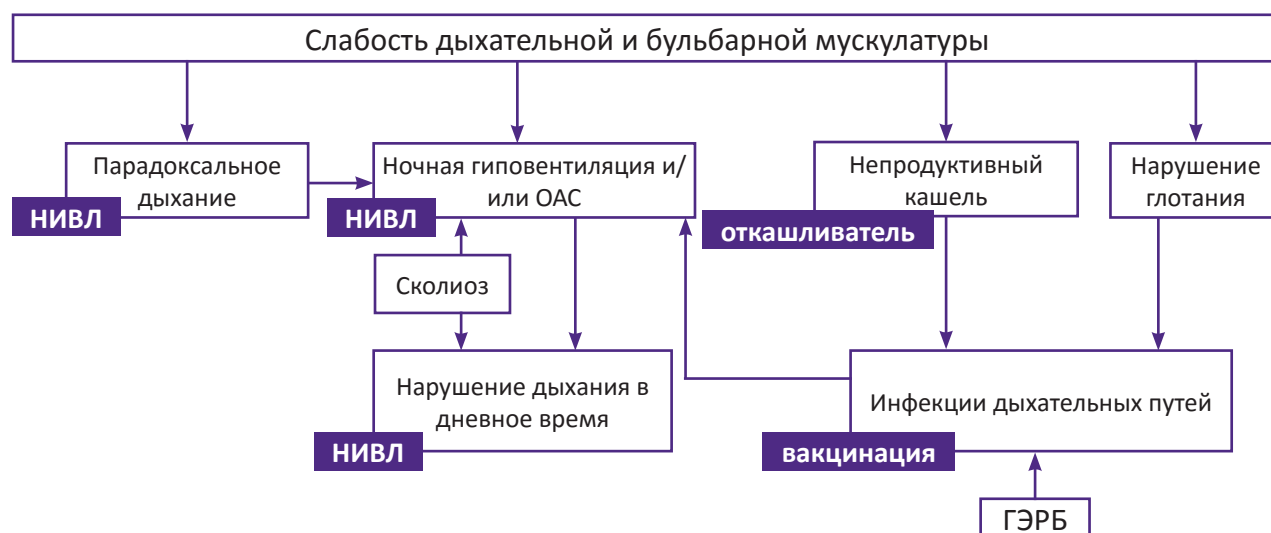
У младенцев со СМА 1-го типа наблюдается устойчивое нарушение работы бульбарной мускулатуры, в результате чего они испытывают сложности при кормлении и глотании с последующим развитием аспирационной пневмонии, что часто является причиной смерти. Степень дисфункции бульбарных мышц при СМА 2-го типа может варьироваться [12]. У пациентов с НМЗ нарушение функции мышц, участвующих в выдохе, может привести к скоплению бронхиального секрета, что нередко осложняется пневмонией, ателектазом и, в конечном итоге, приводит к острой дыхательной недостаточности. Эти состояния могут повлечь за собой неоднократные аспирации в ходе бронхоскопии, а также многократные госпитализации, интубации трахеи, трахеостомию и смерть [13].

Основные факторы, ведущие к нарушению дыхания при СМА, представлены на рис. 1. Их можно обобщить следующим образом: 1) нарушение насосной функции, которое служит причиной гиповентиляции в ночное, а затем и дневное время, что впоследствии приводит к гиперкапнии; 2) непродуктивный кашель, который препятствует дренированию секрета из нижних отделов дыхательных путей; 3) повторные инфекции, которые могут усиливать мышечную слабость; 4) нарушение функции глотания и гастроэзофагеальный рефлюкс, которые в сочетании с непродуктивным кашлем могут привести к аспирации легких; 5) обструкция верхних дыхательных путей, приводящая к нарушению сатурации крови кислородом в ночное время; 6) парадоксальное дыхание, способствующее недоразвитию грудной стенки и легких; и 7) механическое воздействие на дыхательную систему в результате прогрессирующего сколиоза [1,14,15]. Эти осложнения не являются взаимоисключающими и часто присутствуют в сочетании друг с другом, приводя к прогрессирующей дыхательной недостаточности [15].

##### 4.1. СМА 1-го типа

Имеющиеся данные исследований свидетельствуют о том, что упреждающая респираторная поддержка пациентов, в том числе очистка дыхательных путей с помощью различных техник откашливания, инвазивная и неинвазивная вентиляционная поддержка и правильно подобранная нутритивная поддержка продлевают жизнь пациентов со спинальной мышечной атрофией первого типа (СМА-1) [16–25]. Однако до сих пор специалисты не пришли к единому мнению о выборе метода долговременной вентиляции легких у пациентов со СМА 1. В частности, многие врачи не рекомендуют прибегать к НИВЛ, эндотрахеальной интубации и трахеостомию, считая, что качество жизни пациентов при этом слишком низкое и

Рис. 1. Легочные осложнения и методы респираторной поддержки пациентов со спинальной мышечной атрофией





не оправдывает тех вмешательств, которые продлевают их жизнь. С этой точки зрения усилия и жертвы, на которые идут родители ради продления жизни своих детей, кажутся неоправданно большими, учитывая то, что такие стратегии не направлены на лечение, а лишь продление жизни [26–29]. С другой стороны, согласно исследованию, в котором участвовало 104 человека, обеспечивающих уход за пациентами (в большинстве случаев это были родители детей со СМА 1-го типа, 66 человек), ухаживающие оценивают качество жизни детей гораздо выше, чем медики. При том что лица, ухаживающие за детьми со СМА, указали, что воспитание больного ребенка требует на 60% больше усилий, чем воспитание любого здорового ребенка, они не считают уход за пациентом чем-то сверх меры обременительным [30].

Очевидно, что решение о долговременной искусственной вентиляции легких следует принимать с учетом фенотипа: доказано, что механическая вентиляция не продлевает жизнь у пациентов со СМА типов 1a и 1b и не меняет естественного течения болезни [6].

Во многих странах, включая Италию, врачи предоставляют родителям детей со СМА 1-го типа максимально полную информацию о заболевании и возможность выбрать один из трех подходов к лечению ребенка: 1) «не мешать природе», т. е. предоставлять помощь исключительно в виде поддерживающей терапии, не прибегая к механической вентиляции; 2) по желанию семьи пациента, выполнить трахеостомию и перейти на инвазивную механическую вентиляцию легких; 3) использовать средства неинвазивной респираторной поддержки, включая неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ), очистку дыхательных путей с помощью мануальных техник откашливания или с применением механических откашливателей [1]. Очень важно, чтобы врачи, ведущие пациентов со СМА, смогли довести до сведения родителей данные три подхода и позволили семье, в которой растет больной ребенок, выбрать наилучший для них вариант.

#### 4.2. СМА 2-го типа

Респираторная поддержка пациентов со СМА 2-го типа необходима для обеспечения качества и продления их жизни [1]. Результаты исследования серии случаев и данные, представленные на консенсусной конференции, свидетельствуют о том, что при нарушении дыхания во сне следует применять неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ), а при снижении продуктивности кашля — использовать вспомогательные техники откашливания [1,3,14,31,62,63]. Для повышения продуктивности кашля были разработаны различные техники, помогающие повысить пиковую скорость кашля и эффективность выведения бронхиального секрета. Существуют мануальные (глоссофарингеальное дыхание и/или ручное форсирование выдоха) и механические (с использованием механических откашливателей) техники откашливания [15]. Респираторные осложнения у пациентов со СМА 2-го типа могут быть выражены в различной степени [14]. Айус с соавторами [6] приводят данные о том, что 38% из 100 пациентов со СМА 2-го типа потребовалась НИВЛ, а 15% была проведена трахеостомию. С другой стороны, опыт группы Хаммерсмита [4] показал, что лишь 12 из 107 пациентов со СМА 2-го типа в возрасте от 1 года до 24 лет находились на ИВЛ, причем во всех случаях использовалась неинвазивная респираторная поддержка. Более того, было выявлено две группы пациентов. В первой группе НИВЛ потребовалась до наступления 7-летнего возраста, показанием к чему служили частые респираторные инфекции. Во второй группе вентиляция легких потребовалась в возрасте от 10 до 24 лет [3]. В таблице 1 представлены данные из итальянского реестра СМА. Из 202 пациентов со СМА 2 типа 26% потребовалась НИВЛ, и лишь 3 пациента (1,5%) дали согласие на трахеостомию.

Для выявления легочных проблем до развития хронической дыхательной недостаточности следует применять упреждающий клинический подход. Этому может способствовать регулярное плановое посещение невролога и пульмонолога, а также соблюдение стандартного диагностического протокола оценки дыхательной функции.

Самый лучший и простой параметр для отслеживания силы дыхательной мускулатуры у контактных детей-пациентов со СМА 2-го типа — это форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) [14]. Поскольку у детей со СМА не наблюдается отклонений в уровне умственного развития, ФЖЕЛ часто можно оценить у пациентов в возрасте от 6 лет и даже младше. Айус с соавторами [6] приводит данные по 100 пациентам со СМА 2-го типа и описывает прогрессирующее ухудшение рестриктивной дыхательной недостаточности у всех этих пациентов в детстве или подростковом возрасте. Более того, согласно их данным, с сокращением ФЖЕЛ увеличивался риск легочных осложнений. В частности, пациенты со СМА 2-го типа, у которых ФЖЕЛ достигала 30% от должного, были подвержены более высокому риску легочных осложнений. Эти данные не противоречат данным, представленным в работе Манзура с соавторами [14]: пациенты со СМА 2-го типа с ФЖЕЛ от 20% до 50% от должного подвержены повышенному риску легочных осложнений, а пациенты с ФЖЕЛ < 20% — еще более высокому риску. С другой стороны, согласно их данным, для пациентов с ФЖЕЛ > 60% характерен низкий риск ночной гиповентиляции [3]. Исследование влияния функции дыхательной мускулатуры, в том числе на максимальное давление вдоха (МДВ, MIP), назальное респираторное давление (НИД, SNIP) или максимальное давление выдоха (МДВ<sub>выд</sub>, MEP), не дает достаточной или дополнительной информации при сравнении с ФЖЕЛ [15] у пациентов со СМА.

Оценка способности пациента дренировать секрет выполняется преимущественно посредством измерения пиковой скорости кашля (ПСК). Вследствие скопления секрета взрослые и в некоторых случаях дети старше 12 лет с ПСК < 270 л/мин особенно подвержены риску развития дыхательной недостаточности при вирусных инфекциях дыхательных путей, которые у иных людей протекали бы достаточно легко [15]. Более того, взрослые и в некоторых случаях дети старше 12 лет с ПСК < 160 л/мин не способны самостоятельно и эффективно очищать дыхательные пути от секрета [15]. Стандартные значения ПСК у здоровых детей в возрасте от 4 до 18 лет представлены в научных публикациях [32]. Однако на данный момент

данных для расчета порога абсолютных значений ПСК у детей, которые бы достоверно прогнозировали риск развития острого нарушения дыхательной функции, недостаточно. Таким образом, применение пороговых значений, рассчитанных для взрослых, может быть обосновано только для детей старше 12 лет [15].

Ночную гипоксемию и гиперкапнию необходимо диагностировать на ранней стадии, чтобы предотвратить или задержать развитие дыхательной недостаточности в дневное время, а также развитие отрицательных нейроркогнитивных и кардиологических последствий ночной гиповентиляции. Однако в недавнем исследовании, проведенном в группе детей с НМЗ с нормальным дневным газообменом (10 пациентов со СМА), Берсанини с соавторами [33] выявил, что функция легких и эффективность дыхательной мускулатуры в дневное время слабо соотносятся с ночной гипоксемией и гиперкапнией, что усиливает необходимость регулярной оценки дыхательной функции в ночное время.

Исследования, проводимые во время сна, могут иметь различную степень комплексности. Пульсоксиметрия в ночные часы — особенно полезный метод мониторинга ночной гиповентиляции и обструктивного апноэ сна (ОАС) у пациентов со СМА 2-го типа. Использование оксиметрии в качестве единственного способа мониторинга ночной гиповентиляции у детей с асимптомным течением НМЗ обычно считается допустимым, когда нет возможности выполнять неинвазивный мониторинг содержания углекислого газа [15]. Однако ночная пульсоксиметрия требует специальной технологии, которая не всегда доступна: оксиметрия, удовлетворяющая техническим требованиям, требует размещения датчика в правильном положении, определенной частоты отбора пробы и интенсивности выходящего потока, а также отображения плетизмографической кривой. Сниженная сатурация кислородом может быть последствием ОАС или ночной гиповентиляции. Все дети, у которых наблюдаются отклонения по результатам ночной оксиметрии, должны проходить более тщательный мониторинг в часы сна, включая чрескожный мониторинг  $PCO_2$  ( $TcPCO_2$ ) при подозрениях на ночную гиповентиляцию и ночной кардио-респираторный мониторинг при подозрениях на ОАС [15]. Существуют различные техники неинвазивного мониторинга давления углекислого газа. К ним относятся: мониторинг  $TcPCO_2$  и концентрации  $PCO_2$  в конце выдоха ( $PETCO_2$ ). Несмотря на то, что и те и другие измерения позволяют получить сопоставимые результаты [34], для нас предпочтительным вариантом является ночное измерение концентрации  $TcPCO_2$ , поскольку мониторинг  $PETCO_2$  может давать неполное представление о ночной гиперкапнии с зависимостью сигнала  $PETCO_2$  от постоянства носового дыхания.

К числу дальнейших исследований относятся анализ газового состава крови (возможен анализ артериализированной крови из мочки уха вместо забора крови из артерии [15]), и рентген грудной клетки, как минимум раз в два года [1].

В возрастной группе от 2 до 6 лет, когда респираторные инфекции наблюдаются достаточно часто, дети не могут участвовать в проведении формальных анализов (измерении ФЖЕЛ и ПСК), и для оценки функции дыхания пульмонологом приходится полагаться на клинические параметры. В этой возрастной группе ночную пульсоксиметрию (и, по возможности, чрескожный мониторинг концентрации  $PCO_2$ ) необходимо выполнять не реже 1 раза в год [3].

#### 4.3. СМА 3-го типа

Пациенты со СМА 3-го типа (болезнь Кугельберга–Веландер) проходят все этапы моторного развития, а также способны самостоятельно передвигаться, но в младенческом возрасте они испытывают слабость мышц нижних конечностей. В зависимости от того, когда развивается слабость конечностей – в возрасте до 3 лет или старше, выделяют два подтипа заболевания: СМА 3а и СМА 3б (1, 2, 3). Между подтипами СМА 3-го типа выявлены существенные различия в плане утраты способности ходить. В научной литературе содержится мало данных о естественном течении СМА 3-го типа и о клиническом течении респираторных нарушений. Айус с соавторами [6] исследовали 12 пациентов со СМА 3-го типа и выявили, что 4 из них (33%) нуждались в респираторной поддержке, в частности, в периодической гиперинсуффляции (ИВЛ с перемежающимся положительным давлением, IPPV), но потребности в какой-либо иной респираторной поддержке (неинвазивной ИВЛ) не испытывали. Аналогичным образом, авторы Лин и Джонг [35] провели оценку функции легких у пациентов со СМА 1-го, 2-го и 3-го типа, и выявили, что результаты оценки легочной функции у пациентов со СМА 3-го типа были нормальными или близкими к нормальным по такому параметру, как форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). Пиперс с соавторами [36] изучили естественное течение болезни у 12 пациентов с СМА типов 3б и 4. Они выявили, что дыхательная недостаточность не развивалась ни у того пациента, который жаловался на одышку во время физических нагрузок, ни у пациента, страдающего от обструктивного апноэ сна. Кауфман с соавторами [37] описали естественную динамику заболевания у 65 пациентов со СМА 2-го и 3-го типов в течение периода продолжительностью 1 год. В начале исследования у пациентов со СМА 2-го и 3-го типов наблюдались существенные различия в объеме форсированного выдоха, но каких-либо изменений в легочной функции за весь период отмечено не было. Однако при продлении периода наблюдения за состоянием пациентов до 48 месяцев авторы работы отмечали медленное ухудшение функции легких в обеих группах; как и ожидалось, у пациентов со СМА 2-го типа респираторные нарушения прогрессировали быстрее, чем у пациентов со СМА 3-го типа [37]. В недавнем небольшом продольном исследовании, проводимом с участием 7 пациентов со СМА 2-го типа и 9 пациентов со СМА 3-го типа, авторы сравнивали функцию легких, состав газов в крови, дыхательные механизмы и мышечную силу с данными измерения давления в области пищевода-желудочного соединения [38]. Они подтвердили, что у пациентов со СМА 3-го типа расстройство функции легких и дыхательной мускулатуры развивается позднее, чем у пациентов со СМА 2-го типа; об этом свидетельствует оценка не только форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), но и назального инспираторного давления (НИД, SNIP). Последнее стало еще одним информативным параметром, позволяющим

щим осуществлять мониторинг функции внешнего дыхания у таких пациентов в дополнение к ФЖЕЛ. Важно отметить, что во всех этих исследованиях, за исключением исследования Пиперса с соавторами [36], оценка параметров выполнялась у пациентов 2-го и 3-го типов в общем, без их разделения по подтипам.

ЛоМауро с соавторами [39] оценили функцию внешнего дыхания у пациентов со СМА типа 3а в сравнении с пациентами со СМА типа 3b. Они получили интересные результаты: параметры внешнего дыхания у пациентов со СМА типа 3а были ближе к пациентам со СМА 2-го типа, чем к пациентам с СМА типа 3b с нормальными параметрами функции внешнего дыхания. У пациентов со СМА типа 3b, в частности, были отмечены существенные различия в расширении грудной стенки при переходе от спокойного дыхания к фазе вдоха при кашле, а также в инспираторной емкости легких, чего не наблюдалось у пациентов со СМА типов 2 и 3а. Кроме того, у пациентов со СМА типов 2 и 3а наблюдалось парадоксальное втяжение межреберных промежутков при вдохе, подтвержденное данными плетизмографии, чего не наблюдается у пациентов со СМА типа 3b. Поскольку асинхрония считается следствием развития слабости межреберных мышц, отвечающих за вдох, и связана с сохранением активности диафрагмы, большая степень асинхронии указывает на более выраженную слабость межреберных мышц, участвующих во вдохе. Несмотря на небольшое число пациентов, ЛоМауро с соавторами продемонстрировали, что пациенты со СМА 3-го типа не представляют собой однородную по составу группу, и что между данными, связанными с моторной функцией и функцией внешнего дыхания, в значительной степени присутствует линейная зависимость. Таблица 2 описывает опыт, обобщенный в итальянском реестре СМА.

#### 4.3.1. Помощь при непродуктивном кашле

Ни одно из исследований не ставило перед собой конкретной задачи по изучению динамики пиковой скорости кашля (ПСК) у пациентов со СМА 3-го типа. Лишь результаты недавнего исследования показали, что в смешанной группе, состоящей из 4 пациентов со СМА 2-го типа и 4 пациентов со СМА 3-го типа, отмечено значение ПСК < 270 л/мин [40] и улучшение этого параметра после использования техники глоссофарингеального дыхания. На основании данного отчета и клинических наблюдений, пациентам со СМА 3-го типа следует рекомендовать средства экспираторной поддержки, особенно во время острых респираторных заболеваний. Аналогичным образом, данные по использованию ИВЛ с перемежающимся положительным давлением у пациентов со СМА 3-го типа, приведенные Айусом с соавторами [6], могут указывать на то, что применение техник откашливания может улучшать состояние пациентов со СМА 3-го типа.

#### 4.3.2. Нарушение дыхания во сне

Согласно полученным данным, у пациентов со СМА 3-го типа чаще наблюдается ОАС, хотя точно определить распространенность этого синдрома сложно. Пурукхер с соавторами [41] приводят случай тяжелой формы обструктивного апноэ сна у пациента со СМА 3-го типа со слабо выраженным рестриктивным расстройством вентиляции, но без развития дыхательной недостаточности. Синдром ОАС был взят под контроль с помощью СИПАП-терапии. В других исследованиях этот вопрос не изучался.

#### 4.3.3. Сколиоз

У пациентов со СМА 3-го типа, утративших способность самостоятельно передвигаться, часто развивается сколиоз и другие проблемы медицинского характера, связанные с ограничением движения, в том числе ожирение и остеопороз. Однако степень развития сколиоза и синдрома косоного таза у пациентов со СМА 2-го типа более выражена, по сравнению со СМА типа 3а [42]. Данные исследований на предмет функции легких после операции по исправлению сколиоза противоречивы и, скорее, подтверждают прогрессирующее ухудшение функции легких, несмотря на стабилизацию позвоночника вследствие прогрессирующей мышечной слабости, связанной с заболеванием [43].

#### 4.3.4. Нарушение глотания

В недавнем исследовании отмечено, что проблемы, связанные с приемом пищи и глотанием, наблюдаются у 22,9% пациентов со СМА 3-го типа [44]. Однако пациенты не классифицировались по подтипам заболевания (СМА 2а и 3b). Интересно отметить, что текущее состояние моторной функции было принято в качестве самостоятельного фактора риска для возникновения проблем с приемом пищи и глотанием.

#### 4.4. СМА 4-го типа

Пациенты со СМА 4-го типа способны ходить во взрослом возрасте и не испытывают проблем с дыханием или приемом пищи.



## 5. Выводы

По итогам данного семинара были обновлены существующие рекомендации от 2007 года для стандартов по респираторной поддержке при СМА и изложены рекомендации по респираторному ведению пациента с учетом различных подтипов СМА на основе обзоров литературы, обсуждения в фокус-группах и методов неофициального консенсусного обсуждения. В группе экспертов не присутствовало психологов и специалистов по биоэтике, а также медицинских юристов, поэтому в ходе обсуждения скорее рассматривались действующие подходы к ведению детей со СМА 1 в Италии, нежели делалась попытка выработать общие рекомендации по респираторной поддержке пациентов со СМА 1.

### 5.1. СМА 1-го типа

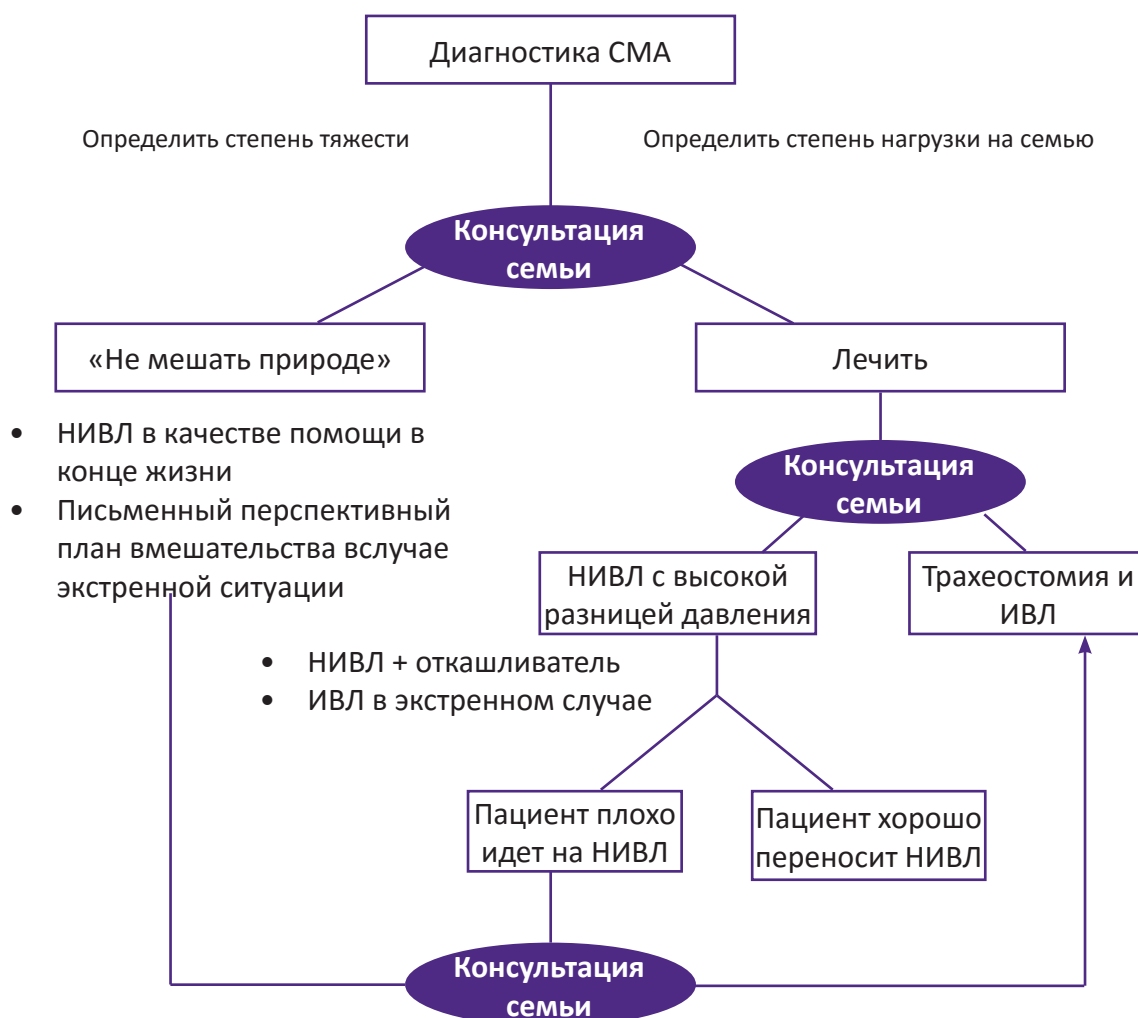
На Рис. 2 описаны этапы схемы ведения пациента с момента постановки диагноза СМА 1 в Италии. Предлагаются следующие рекомендации:

(1) Данную схему ведения, включающую общение с семьей и этапы информирования семьи, необходимо начать применять как можно раньше, желательно в первые 3 месяца после постановки диагноза. На этом этапе важно определить тип СМА, 1b или 1c, после соответствующего наблюдения, как было описано выше. Наблюдение необходимо провести прежде, чем отнести пациента к тому или иному подтипу. Все общение и информирование семьи должна проводить многопрофильная команда, в которой специалисты различных специальностей смогут объяснить ситуацию и выслушать родителей ребенка со СМА.

(2) Медики должны объяснить все плюсы и минусы неинвазивной вентиляции и трахеостомии, представляя информацию на простом языке, без медицинских терминов, непредвзято, демонстрируя наглядную схему. Можно выдать родителям ребенка дополнительные пояснительные материалы, также написанные понятным языком.

(3) Медики должны объяснить, что если выбран путь паллиативной помощи, это означает, что паллиативные специалисты будут оказывать всю необходимую помощь пациенту. Если родители отказываются от механической вентиляции и срокам, в соответствии с возрастом больного СМА 2-го типа.

Рис. 2. Схема ведения пациента со СМА 1 с момента постановки диагноза. Согласованное резюме по техникам откашливания и срокам, в соответствии с возрастом больного СМА 2-го типа.



ляции и использования механического откашливателя, существует много других форм активного лечения, которые могут поддержать состояние младенца с тяжелой формой СМА 1. Например, вспомогательная низкопоточная оксигенация, очистка носоглотки аспиратором, выбор положения для ребенка, небулайзер с физраствором, иммунизация, питание через назогастральный зонд, НИВЛ с низкой разницей давлений. Целью такой помощи является поддержание самочувствия младенца настолько, насколько это возможно. Помощь должна осуществляться многопрофильной командой специалистов, которая базируется недалеко от дома пациента. С самого начала необходимо продумать возможности быстрого подъезда на случай неотложных ситуаций [29].

(4) В случае если выбрана паллиативная помощь, мешок Амбу, респираторная поддержка и мониторинг (оксиметрия), а также массаж сердца в экстренной ситуации не требуются; экстренную помощь пациенту также оказывает паллиативная команда.

(5) Медикам следует учитывать, что пациенты, не находящиеся на инвазивной вентиляции, будут при необходимости интубированы в случае сопутствующих респираторных инфекций. После эпизодов дыхательной недостаточности будет применяться протокол экстубации, описанный Бахом с соавторами [18,45].

В целом, несмотря на соблюдение протокола по экстубации, есть вероятность повторных эпизодов дыхательной недостаточности, в таком случае может понадобиться трахеостомия. Если ребенку в течение короткого времени необходимы повторные интубации, следует рассмотреть вопрос о трахеостомии как оптимальном решении. Если в этом случае родители отказываются от трахеостомии, врачи предложат им начать НИВЛ и использовать механический откашливатель. Однако в таком случае необходимо будет прийти к договоренности с родителями, что если эта стратегия не поможет, повторная интубация проводится не будет. В таком случае врачи и семья будут последовательно придерживаться паллиативной стратегии, в рамках которой НИВЛ может быть использована как помощь ребенку в процессе мирного и достойного умирания в отделении детской интенсивной терапии, в хосписе или дома [46]. НИВЛ может использоваться как для контроля симптомов и помощи в домашних условиях (НИВЛ с низкой разницей давлений), так и, фактически, для продления жизни (НИВЛ высокой разницей давлений).

Таблица 3

Согласованное резюме по респираторной оценке пациентов со СМА 2-го типа

Рекомендуемые методы оценки в соответствии с возрастом пациента	Частота проведения оценки в соответствии с состоянием пациента
<b>Пациенты старше 6 лет</b>	
ФЖЕЛ сидя	Минимум раз в год, когда ожидаемый уровень ФЖЕЛ $\geq 60\%$
ПСК	Минимум раз в 6 месяцев, когда ожидаемый уровень ПСК $< 60\%$
МДВ, МДВид, НИД, если возможно	
<b>Любой возраст</b>	
Пульсоксиметрия: насыщение оксигемоглобином Исключения: <ul style="list-style-type: none"> <li>Симптомы нарушения дыхания во время сна</li> <li>Симптомы слабого кашля</li> <li>Симптомы бульбарной дисфункции (случаи поперхивания, дисфагия, слюнотечения)</li> <li>Симптомы ГЭРБ</li> <li>Повторные инфекции дыхательных путей</li> </ul>	Минимум раз в год при любом возрасте пациента, когда ожидаемый уровень ФЖЕЛ $\geq 60\%$ Минимум раз в 6 месяцев, когда ожидаемый уровень ПСК $< 60\%$
Физическое обследование, включая наблюдение способности к кашлю, наличие парадоксального дыхания и деформация формы стенки грудной клетки	
Ночная пульсоксиметрия	
Анализ газового состава крови из артерии или артериализированной крови из мочки уха	В случае одного или более из перечисленного: <ul style="list-style-type: none"> <li>Симптомы, указывающие на наличие дыхательной недостаточности или инфекцию нижних дыхательных путей</li> <li>Пациенты с повторными инфекциями нижних дыхательных путей</li> <li>Дневное насыщение оксигемоглобином <math>&lt; 95\%</math> при отсутствии кислородной поддержки</li> <li>Сниженная ночная сатурация</li> <li>ФЖЕЛ <math>&lt; 40\%</math> от ожидаемого уровня</li> </ul>
Рентген грудной клетки	Минимум раз в два года
Ночные измерения $TcPCO_2$ , если возможно	В случае подозрения на ночную гиповентиляцию
Сердечно-респираторное исследование сна или полисомнография	В случае подозрения на ОАС и/или на ночную гиповентиляцию
Оценка сколиоза с помощью хирурга-ортопеда	
Оценка функции глотания, проводимая специалистом по кормлению (в том числе видеофлюороскопия глотания в случае необходимости)	

Таблица 4

Согласованное резюме показаний для неинвазивной вентиляции у больных со спинальной мышечной атрофией 2-го типа

Проведение НИВЛ в ночное время показано пациентам со следующими симптомами:	
Дневная гиперкапния (т.е. суточный показатель $PCO_2 > 45$ мм рт. ст.)	
Нарушение дыхания во время сна – в зависимости от наличия симптомов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение гиповентиляции у детей: <math>&gt;25\%</math> от общего времени сна с показателями <math>PaCO_2 &gt; 50</math> мм рт.ст.</li> <li>• Определение гиповентиляции у взрослых: увеличение значения <math>PaCO_2 &gt; 55</math> мм рт.ст. <math>\geq 10</math> минут; (б) увеличение <math>PaCO_2 &gt; 10</math> мм рт.ст. до величины, превышающей 50 мм рт.ст. <math>\geq 10</math> минут</li> <li>• Обструктивное апноэ сна у детей: выполнение критериев А и В</li> </ul> <p>А. Наблюдается присутствие одного или более симптомов: храп; 1. затрудненное, парадоксальное или обструктивное дыхание во время сна ребенка; 2. сонливость, гиперактивность, поведенческие проблемы или проблемы в обучении. 3. Б. Полисомнография демонстрирует один или оба признака: 1 - одно или несколько обструктивных апноэ, смешанные апноэ или гипопноэ в течение часа сна ИЛИ 2 - картина обструктивной гиповентиляции - как минимум 25% общего времени сна с гиперкапнией (<math>PaCO_2 &gt; 50</math> мм рт.ст.) в сочетании с одним или более признаками: а. храп; б. выравнивание кривой инспираторного назального давления; г. парадоксальное торакоабдоминальное движение.</p>
Парадоксальное дыхание и деформация грудной клетки	
Повторные респираторные инфекции, требующие госпитализации (более трех за год)	
Отсутствие прибавки в весе	
Для пациентов, которые уже используют НИВЛ в ночное время, НИВЛ в дневное время показана в следующих случаях:	
Самостоятельное продление ночной вентиляции на время бодрствования	
Аномальное глотание из-за одышки, которая облегчается при использовании НИВЛ	
Невозможность произнести полное предложение без одышки	
Симптомы гипервентиляции с базовыми показателями $SpO_2 < 95\%$ и/ или $PCO_2 > 45$ мм. рт. ст. во время бодрствования	

## 5.2. СМА 2-го типа

Было принято согласованное решение относительно клинической оценки необходимой респираторной поддержки для пациентов со СМА 2-го типа. В Таблице 3 описаны рекомендуемые методы диагностики, необходимые в соответствии с возрастом ребенка, а также указаны сроки проведения последующего мониторинга, который, возможно, позволит сократить вероятность осложнений и связанных с ними случаев острой дыхательной недостаточности.

Группа экспертов также пришла к выводу, что профилактика и лечение хронической дыхательной недостаточности при СМА 2-го типа должны включать иммунопрофилактику, рекомендованную механическую вентиляцию и использование техник откашливания.

Всем детям со СМА в возрасте старше 6 месяцев должна быть предложена ежегодная инактивированная вакцина против гриппа. Кроме того, всем детям со СМА младше 2 лет должна быть предложена одна доза 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. Все дети со СМА старше двух лет должны получить одну дозу 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины, в том числе дети, которые ранее получили 13-валентную пневмококковую конъюгированную вакцину [14]. Наконец, детям до двух лет должна проводиться иммунопрофилактика препаратом Паливизумаб для предупреждения респираторно-синтициальной вирусной инфекции. Препарат вводится внутримышечно в дозировке 15 мг/кг один раз в 30 дней, пять раз, начиная с ноября, в первые 2 года жизни ребенка [47].

Механическая вентиляция рекомендуется при наличии дневной гиперкапнии и ночной гиповентиляции с соответствующими симптомами [1,3,5]. Бессимптомная ночная гиперкапния требует постоянного тщательного наблюдения, так у таких пациентов существует риск ухудшения состояния, и пациенты, и их родители должны быть полностью осведомлены

об этом. Несмотря на то, что данных исследований по этому вопросу не много [48], можно говорить о том, что НИВЛ рассматривается в случае тяжелой ночной гиповентиляции (т.е. значение  $TcPCO_2 > 50$  мм рт.ст. в течение более 70% от общего времени сна) даже для пациентов с отсутствием симптомов. Уорд с соавторами [48] показали, что пациенты с НМЗ с ФЖЕЛ менее 50% от должной у которых даже при отсутствии соответствующих симптомов можно предположить наличие ночной гиповентиляции с показателем  $TcPCO_2 > 50$  мм рт.ст. в течение более чем 70% общего времени исследования, нуждались в НИВЛ в течение 12 месяцев в 70% случаев, и в течение 24 месяцев - в 90% случаев. Более того, некоторые из этих пациентов были внепланово госпитализированы по поводу острой декомпенсации, не начав пользоваться НИВЛ. Согласованные рекомендации по показаниям для НИВЛ у пациентов со СМА 2-го типа 2 приводятся в Таблице 4.

Если пациенту показана поддержка ИВЛ, предпочтение отдается неинвазивной вентиляции [1]. НИВЛ представляет собой хорошую альтернативу инвазивной вентиляции путем трахеостомии, которая связана со значительными осложнениями и может препятствовать нормальному развитию речи [49]. Кроме того, преимуществом использования НИВЛ является возможность применять ее «по необходимости», что доставляет значительно меньше дискомфорта и создает меньше препятствий для социальной жизни пациента, чем при трахеостомии.

Трахеостомия показана только в очень редких случаях [15]. В частности, при одном из следующих условий: 1) тяжелой бульбарной дисфункции; 2) невозможности экстубировать пациента, несмотря на соблюдение протокола экстубации, в течение более двух недель; 3) пациенту не удается пользоваться НИВЛ/пациент не переносит НИВЛ; 4) время без использования вентиляции составляет менее 30 минут в сутки; 5) невозможность эффективной очистки дыхательных путей, несмотря на применение механического откашливателя. При любом показании для рекомендации трахеостомии необходимо информированное согласие пациента/родителей. Полный список преимуществ и ограничений при трахеостомии для конкретного пациента требует обсуждения в междисциплинарной команде специалистов, допуская возможность того, что лечение будет ограничено симптоматической терапией, направленной на сохранение наилучшего качества жизни. Также необходимо четко оговорить, что стратегия лечения может быть изменена в любое время.

Параметры механической вентиляции подбираются индивидуально, таким образом чтобы обеспечивалось необходимое расширение грудной клетки на вдохе, поступление нужного объема воздуха и нормализация показателей кислорода и  $CO_2$  [1]. Когда ребенок сможет переносить НИВЛ в течение всей ночи, необходимо провести мониторинг, чтобы убедиться, что гиповентиляцию удалось устранить. Минимальное необходимое исследование – исследование сна с записью непрерывной оксиметрии и, возможно, наблюдением за показателем  $TcPCO_2$  [15]. Если также стоит задача коррекции торакоабдоминальной асинхронии, необходимо включить в исследование во время сна оценку экскурсии грудной клетки и брюшной стенки, помимо оксиметрии и мониторинга показателя  $TcPCO_2$  [15].

НИВЛ следует сочетать с методами очистки дыхательных путей для всех пациентов со слабыми мышцами выдоха [1,49,50]. Согласованное резюме рекомендаций по техникам откашливания представлено на Рис. 3.

Механический откашливатель, как правило, используется, когда мануальные техники форсированного откашливания не помогают.

### 5.3. СМА 3-го типа

Были выработаны также согласованные рекомендации по респираторной поддержке пациентов со СМА 3-го типа. Пациенты со СМА 3а должны быть оценены по аналогии с пациентами со СМА 2-го типа, так как у них также может развиваться патологическая утомляемость диафрагмы, быстрое поверхностное дыхание и гиповентиляция. Эти симптомы, как правило, не характерны для пациентов со СМА 3б. На основании имеющейся литературы можно утверждать, что экспираторная поддержка и помощь на предоперационном этапе необходимо должны предлагаться пациентам со СМА 3-го типа после оценки максимального давления выдоха (МДВ<sub>вд</sub>) и пиковой скорости кашля (ПСК).

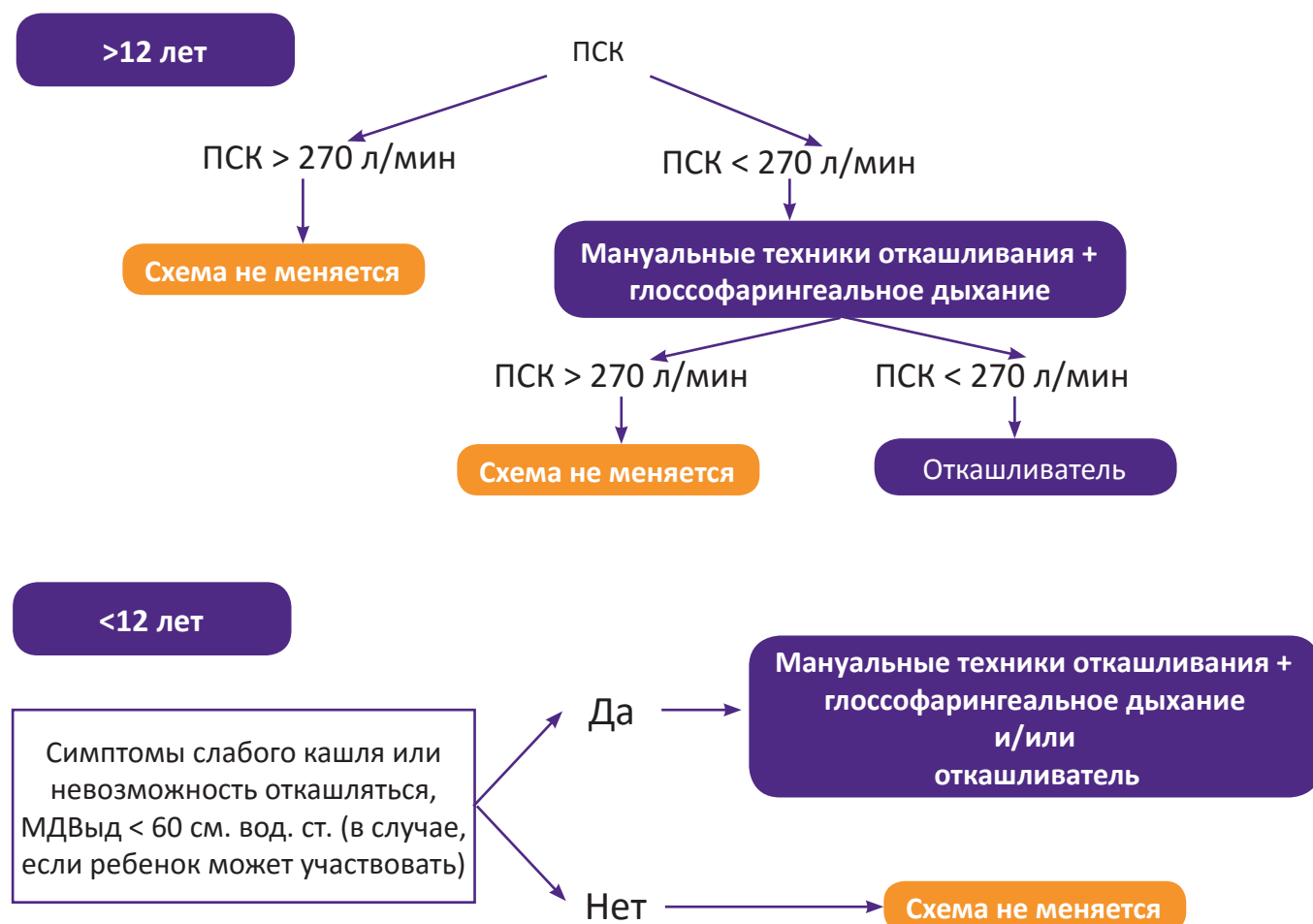
Пациентов со СМА 3-го типа необходимо обследовать на предмет наличия обструктивного апноэ сна (ОАС), как так нельзя исключить слабость мышц верхних дыхательных путей. Пациенты со СМА 3-го типа, помимо обследования двигательных функций, также должны быть обследованы на предмет проблем при приеме пищи и глотании и сколиоза.

Так как пациенты со СМА 3б и СМА 4 не имеют проблем с дыхательной функцией в состоянии покоя, следует проводить оценку при нагрузке. Необходимы также дальнейшие исследования этого вопроса.

#### 5.3.1. Текущие проблемы и будущие исследования

Обсуждение между медиками, исследователями в области СМА и «Семьи СМА» позволило объединить опыт нескольких центров нейромышечных заболеваний Италии, в которых наблюдается более 400 пациентов. Вместо разработки рекомендаций по респираторной поддержке при СМА 1-го типа, участникам обсуждения удалось обозначить используемые в Италии в настоящее время стратегии ведения пациентов со СМА. Участники пришли к общему мнению о том, что любые рекомендации необходимо согласовывать с вопросами помощи в конце жизни при СМА 1-го типа [51]. Было решено, что этические вопросы и, в особенности вопрос выбора между паллиативной помощью и активными вмешательствами

Рис. 3. Согласованное резюме рекомендаций по техникам откашливания (МДВыд – максимальное давление выдоха)



при тяжелых формах, будут рассмотрены на отдельном семинаре осенью 2015 года. Было также решено, что будет подготовлена редакция схемы респираторного ведения пациента, рекомендованной при СМА 1-го типа, на доступном языке без медицинских терминов, для семей пациентов. К этому документу также будет прилагаться перечень преимуществ и ограничений НИВЛ и трахеостомии, чтобы облегчить родителям выбор наилучшего способа ухода за ребенком.

При обсуждении протоколов респираторной диагностики и поддержки были выявлены дополнительные нерешенные вопросы. Со временем будет видно, снизят ли риск респираторных осложнений представленные в данном отчете определения протоколов диагностики и последующего ведения пациентов. При этом протоколы лечения острой дыхательной недостаточности оказались совершенно необходимыми. В частности, обсуждались вопросы о необходимости схемы действий при неотложном респираторном состоянии и о том, как максимально распространить информацию об уже существующих рекомендациях по такому редкому заболеванию. Дыхательную недостаточность у пациентов с нейромышечными заболеваниями в целом, и в особенности с более тяжелыми формами СМА, слишком часто начинают лечить врачи без необходимого опыта, к которым направляют таких пациентов, и это часто приводит к промедлениям в лечении и может усугубить симптомы дыхательной недостаточности.

Дыхательная недостаточность может быть спровоцирована общей анестезией, поэтому необходимо иметь специальные протоколы предоперационного и послеоперационного ведения всех пациентов с нейромышечными заболеваниями, и в особенности пациентов со СМА. Соответствующие руководства имеются в свободном доступе, и необходимо как можно шире информировать о них специалистов [52–55].

Несмотря на то, что Опросник по качеству жизни детей (PedsQLTM) продемонстрировал свою эффективность и надежность в работе со 176 детьми со СМА и их родителями [56], на настоящий момент имеется мало данных о влиянии паллиативной помощи и активного лечения на восприятие качества жизни при СМА. Участники обсуждения пришли к общему мнению о необходимости исследований вопроса о том, как респираторная поддержка влияет на качество жизни при СМА.

Также обсуждались дополнительные важные вопросы. Сколиоз является частым явлением при СМА, и его хирургическая коррекция является одним из возможных подходов, наряду с применением других методов реабилитации и



устройств по коррекции осанки. При выборе стратегии лечения сколиоза у детей со СМА необходимо учитывать возможное их воздействие на респираторные симптомы [57,58]. Также часто у детей со СМА развивается нарушение глотания, но данных об оценке и лечении этого симптома пока недостаточно. Известно, что улучшение нутритивного статуса замедляет прогрессирование заболевания при других нейромышечных заболеваниях [59], но на данный момент нет достаточно объема информации по этому вопросу для пациентов со СМА [60,61].

Наконец, в ходе семинара подчеркивались преимущества работы ассоциаций врачей и пациентов.

Мы надеемся, что настоящий согласованный документ послужит в качестве обновленного практического руководства по помощи пациентам со СМА в соответствии с типом и тяжестью заболевания, а также представит обзор тех вопросов, на которые в дальнейшем необходимо направить клинические исследования и ресурсы.

#### Список участников

- C. Agosto, Casa del Bambino, Pediatric Hospice, Padova
- P. Banfi, Pulmonary Rehabilitation, Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milan
- G. Baranello, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano
- E. Bignamini, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Regina Margherita, Torino
- M.B. Chiarini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma
- R. Cutrera, UOC Broncopneumologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma
- A. D’amico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma
- M. Dusio, Pediatric Anesthesiology and Intensive Care Unit, SS Antonio Biagio e Cesare Arrigo Hospital, Alessandria
- F. Fanfulla, Fondazione Salvatore Maugeri, Milano
- G. Garuti, Pulmonary Diseases Unit, Ospedale Santa Maria Bianca, Mirandola (MO)
- R. Giretti, AOU, Ospedali Riuniti di Ancona, Torrette di Ancona (AN)
- K. Gorni, Centro Clinico NEMO, Neurorehabilitation Unit, University of Milan
- C. Gregoretto, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino Presidio Regina Margherita, Torino
- L. Luccoli, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino Presidio Regina Margherita, Torino
- S. Messina, Centro Clinico NEMO, Policlinico Gaetano Martino, Messina
- M. Pane, Department of Paediatric Neurology, Università Cattolica, Roma
- M. Pavone, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma
- M. Pedemonte, Department of Paediatric Neurology, Istituto Gaslini, Genova
- M.C. Pera, Department of Paediatric Neurology, Università Cattolica, Roma
- M. Piastra, Pediatric Anesthesiology and Intensive Care Unit, Università Cattolica, Roma
- C. Profazio, Centro Clinico NEMO, Policlinico Gaetano Martino, Messina
- F. Rao, Centro Clinico NEMO, Neurorehabilitation Unit, University of Milan
- I. Salvo, Ospedale dei Bambini Vittorio Buzzi, Pediatric Hospital, Milan
- R. Testa, AORN Santobono Pausilipon, Napoli
- M.Villanova, Unità di Recupero e Riabilitazione Funzionale, Malattie Neuromuscolari, Ospedale Privato Accreditato, Nigrisoli, Bologna

#### Благодарности

Мы благодарим всех пациентов и их семьи за постоянную поддержку и готовность к сотрудничеству. Мы высоко ценим поддержку Ассоциации «Семьи СМА» (Италия) в организации и проведении этого Первого согласительного совещания итальянской Ассоциации «Семьи СМА» (Италия) по респираторной поддержке и ведению пациентов со СМА.

## Источники

1. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22(8):1027–49.
2. Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A, et al. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol* 2010;25(12):1559–81.
3. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012;11(5):443–52.
4. Wallgren-Pettersson C, Bushby K, Mellies U, et al. 117th ENMC Workshop: ventilatory support in congenital neuromuscular disorders – congenital myopathies, congenital muscular dystrophies, congenital myotonic dystrophy and SMA (II) 4–6 April 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14(1):56–69.
5. Mellies U, Dohna-Schwake C, Stehling F, Voit T. Sleep disordered breathing in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2004;14(12):797–803.
6. Ioos C, Leclair-Richard D, Mrad S, Barois A, Estournet-Mathiaud B. Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. *Chest* 2004;126(3):831–7.
7. Barois A, Estournet-Mathiaud B. Respiratory problems in spinal muscular atrophies. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;16:140–1.
8. Simmonds AK, Ward S, Heather S, Bush A, Muntoni F. Outcome of paediatric domiciliary mask ventilation in neuromuscular and skeletal disease. *Eur Respir J* 2000;16(3):476–81.
9. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol* 2005;57(5):704–12.
10. Wanke T, Toifl K, Merkle M, Formanek D, Lahrmann H, Zwick H. Inspiratory muscle training in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1994;105(2):475–82.
11. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 2001;57(7):1290–5.
12. Schroth MK. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics* 2009;123(Suppl. 4):S245–9.
13. Vianello A, Corrado A, Arcaro G, et al. Mechanical insufflation-exsufflation improves outcomes for neuromuscular disease patients with respiratory tract infections. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84(2):83–8.
15. Manzur AY, Muntni F, Simonds A. Muscular dystrophy campaign sponsored workshop: recommendation for respiratory care of children with spinal muscular atrophy type II and III. 13th February 2002, London, UK. *Neuromusc Disord* 2003;13(2):184–9.
16. Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012;67(Suppl. 1):i1–40.
17. Chung BH, Wong VC, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics* 2004;114(5):e548–53.
18. Bach JR, Gupta K, Reyna M, Hon A. Spinal muscular atrophy type 1: prolongation of survival by noninvasive respiratory aids. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2009;22(4):151–62.
19. Bach JR, Saltstein K, Sinqee D, Weaver B, Komaroff E. Long-term survival in Werdnig-Hoffmann disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86(5):339–45.
20. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2007;69(20):1931–6.
21. Mannaa MM, Kalra M, Wong B, Cohen AP, Amin RS. Survival probabilities of patients with childhood spinal muscle atrophy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;10(3):85–9.
22. Gregoretta C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics* 2013;131(5):e1509–14.
23. Bach JR, Bianchi C. Prevention of pectus excavatum for children with spinal muscular atrophy type 1. *Am J Phys Med Rehabil* 2003;82(10):815–19.
24. Lemoine TJ, Swoboda KJ, Bratton SL, Holubkov R, Mundorff M, Srivastava R. Spinal muscular atrophy type 1: are proactive respiratory interventions associated with longer survival? *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(3):e161–5.
25. Verrillo E, Bruni O, Pavone M, et al. Sleep architecture in infants with spinal muscular atrophy type 1. *Sleep Med* 2014;15(10):1246–50.
26. Chatwin M, Bush A, Simonds AK. Outcome of goal-directed non-invasive ventilation and mechanical insufflation/exsufflation in spinal muscular atrophy type I. *Arch Dis Child* 2011;96(5):426–32.
27. Ryan MM. The use of invasive ventilation is appropriate in children with genetically proven spinal muscular atrophy type 1: the motion against. *Paediatr Respir Rev* 2008;9(1):51–4, discussion 55–6.
28. Bach JR, Sinqee D, Saporito LR, Botticello AL. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in extubating unweanable subjects with restrictive pulmonary disorders. *Respir Care* 2015;60(4):477–83.
29. Tassie B, Isaacs D, Kilham H, Kerridge I. Management of children with spinal muscular atrophy type 1 in Australia. *J Paediatr Child Health* 2013;49(10):815–19.
30. Roper H, Quinlivan R, Workshop Participants. Implementation of “the consensus statement for the standard of care in spinal muscular atrophy” when applied to infants with severe type 1 SMA in the UK. *Arch Dis Child* 2010;95(10):845–9.
32. Bach JR, Vega J, Majors J, Frieman A. Spinal muscular atrophy type 1 quality of life. *Am J Phys Med Rehabil* 2003;82(2):137–42.
33. Mellies U, Ragette R, Dohna Schwake C, et al. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2003;22(4):631–6.
34. Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87(6):461–7.
35. Bersanini C, Khirani S, Ramirez A, et al. Nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children with neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2012;39:1206–12.
36. Kirk VG, Batuyong ED, Bohn SG. Transcutaneous carbon dioxide monitoring and capnography during pediatric polysomnography. *Sleep*

- 2006;29(12):1601–8.
37. Lin LC, Jong YJ. Pulmonary function assessment in patients with spinal muscular atrophy type II and type III. *Acta Paediatr Taiwan* 2004; 45(1):15–18.
  38. Piepers S, van den Berg LH, Brugman F, et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol* 2008; 255(9):1400–4.
  39. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology* 2012;79(18): 1889–97.
  40. Khirani S, Colella M, Caldarelli V, et al. Longitudinal course of lung function and respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy type 2 and 3. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(6):552–60.
  41. LoMauro A, Romei M, Priori R, Laviola M, D'Angelo MG, Aliverti A. Alterations of thoraco-abdominal volumes and asynchronies in patients with spinal muscle atrophy type III. *Respir Physiol Neurobiol* 2014;197:1–8.
  42. Marques TB, Neves JC, Portes LA, Salge JM, Zanoteli E, Reed UC. Air stacking: effects on pulmonary function in patients with spinal muscular atrophy and in patients with congenital muscular dystrophy. *J Bras Pneumol* 2014;40(5):528–34.
  43. Puruckherr M, Mehta JB, Girish MR, Byrd RP Jr, Roy TM. Severe obstructive sleep apnea in a patient with spinal muscle atrophy. *Chest* 2004;126(5):1705–7.
  44. Fujak A, Raab W, Schuh A, Richter S, Forst R, Forst J. Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:283.
  45. Chng SY, Wong YQ, Hui JH, Wong HK, Ong HT, Goh DY. Pulmonary function and scoliosis in children with spinal muscular atrophy types II and III. *J Paediatr Child Health* 2003;39(9):673–6.
  46. Chen YS, Shih HH, Chen TH, Kuo CH, Jong YJ. Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III. *J Pediatr* 2012;160(3):447–51.
  47. Bach JR, Niranjana V, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: a noninvasive respiratory management approach. *Chest* 2000;117(4): 1100–5.
  48. Bush A, Fraser J, Jardine E, Paton J, Simonds A, Wallis C. Respiratory management of the infant with type 1 spinal muscular atrophy. *Arch Dis Child* 2005;90(7):709–11.
  49. Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: policy statements – modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2009;124(6):1694–701.
  50. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005;60(12):1019–24.
  51. Make BJ, Hill NS, Goldberg AI, et al. Mechanical ventilation beyond the intensive care unit. Report of a consensus conference of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;113(5 Suppl.):289S–344S.
  52. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):456–65.
  53. Drake M, Cox P. Ethics: end-of-life decision-making in a pediatric patient with SMA type 2: the influence of the media. *Neurology* 2012;78(23): e143–5.
  54. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2014.
  55. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CB, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV of the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.0. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2012.
  56. Racca F, Mongini T, Wolfler A, et al. Recommendations for anesthesia and perioperative management of patients with neuromuscular disorders. *Minerva Anestesiol* 2013;79(4):419–33.
  57. Graham RJ, Athiraman U, Laubach AE, Sethna NF. Anesthesia and perioperative medical management of children with spinal muscular atrophy. *Paediatr Anaesth* 2009;19(11):1054–63.
  58. Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, et al. The PedsQL in pediatric patients with spinal muscular atrophy: feasibility, reliability, and validity of the pediatric quality of life inventory generic core scales and neuromuscular module. *Neuromuscul Disord* 2009;19(12):805–12.
  59. Robert DG, Vitale MG. Strategies for treating scoliosis in children with spinal muscular atrophy. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2013;42(11): E99–103.
  60. Mayer OH. Scoliosis and the impact in neuromuscular disease. *Paediatr Respir Rev* 2015;16(1):35–42.
  61. McCrory MA, Wright NC, Kilmer DD. Nutritional aspects of neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998;9(1):127–43.
  62. Cha TH, Oh DW, Shim JH. Noninvasive treatment strategy for swallowing problems related to prolonged nonoral feeding in spinal muscular atrophy type II. *Dysphagia* 2010;25(3):261–4.
  63. Palmer JB, Drennan JC, Baba M. Evaluation and treatment of swallowing impairments. *Am Fam Physician* 2000;61(8):2453–62.
  64. Testa MB, Pavone M, Bertini E, Petrone A, Pagani M, Cutrera R. Sleep-disordered breathing in spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84(9):666–70.
  65. Petrone A, Pavone M, Testa MB, Petreschi F, Bertini E, Cutrera R. Noninvasive ventilation in children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86(3):216–21.