

Выживаемость больных со спинальной мышечной атрофией первого типа

Чезаре Грегоретти, Джанкарло Оттонелло, Мария Беатрис Кьярини Теста, Кьяра Мастелла, Лучилла Рава, Элизабетта Биньямини, Александр Велькович, Ренато Кутрера



Выживаемость больных со спинальной мышечной атрофией первого типа

Чезаре Грегоретти, доктор медицинских наук; Джанкарло Оттонелло, доктор медицинских наук; Мария Беатрис Кьярини Теста, доктор медицинских наук; Кьяра Мастелла, РТ (зарегистрированный технолог), Лючилла Рава, ED, Элизабетта Беньямини, доктор медицинских наук; Александр Велькович, доктор медицинских наук и Ренато Кутера, доктор медицинских наук

Педиатрия, 2013;131;e1509; первая публикация онлайн 22 апреля 2013 г.
DOI: 10.1542/peds.2012-2278

Отделение реанимации и интенсивной терапии, Читта делла Салюте э делла Сиенцв (научный городок), Турин, Италия; «Отделение пульмонология и эпидемиологии», научно-исследовательский институт детской больницы Бамбино Джезу (Младенца Иисуса), Рим, Италия; Counselor - Сапре, Фонд Поликлинического госпиталя (Оспедале Поликлинико) Маджоре Манджагалли и Королевы Елены (Реджина Елена), Милан, Италия, и отделение пульмонологии, Оирм-Сант-Анна, Турин, Италия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Искусственная вентиляция легких в домашних условиях, принудительный кашель (ассистированный кашель), детская паллиативная помощь, спинальная мышечная атрофия типа 1, длительная выживаемость

СОКРАЩЕНИЯ

ДИ (CI) доверительный интервал
ПК (MAC)- принудительный кашель (ассистированный кашель)
НИДВ (NIV) - неинвазивная двухуровневая вентиляция
НДП (NRA) - неинвазивная дыхательная поддержка
ОЛ (NT) - отсутствие лечения
СМА (SMA) - спинальная мышечная атрофия
СМА 1 (SMA 1) - спинальная мышечная атрофия типа 1
SpO₂, SpO_{2i} - периферическая кислородная сатурация
ТИВЛ (tv) - трахеостомия и инвазивные ИВЛ

Доктор Кутрера задумал и разработал исследование, провел критический анализ рукописи и утвердил ее окончательный вариант, Доктор Оттонелло разработал инструменты для сбора данных, провел первоначальные измерения, спланировал исследование и составил первоначальную рукопись; доктора Кьярини Теста и Беньямини координировали и контролировали сбор данных и проанализировали рукопись; доктор Рава осуществила первоначальный статистический анализ; г-жа Мастелла координировала и контролировала сбор данных; доктор Велькович редактировал рукопись и внес существенный вклад в статистический анализ; и д-р Грегоретти задумала и разработала исследование, составила первоначальную рукопись и утвердила окончательный вариант рукописи.

www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-2278

DOI: 10,1542 / peds.2012-2278

Принято к публикации 29 января 2013

Адрес для корреспонденции: Ренато Кутрера, доктор медицинских наук, отделение пульмонологии, детская больница Младенца Иисуса (Бамбино Джезу), площадь Святого Гонория (Онофрио), 4, 00165 Рим, Италия. Электронная почта: renato.cutrer@opbg.net

Педиатрия (ISSN номера: печать - 0031-4005; на сайте - 1098-4275).

Авторские права © 2013 Американская академия педиатрии.

Раскрытие финансовой информации: д-р Грегоретти получил оплату за разработку обучающих презентаций для «Ковидьен» (Covidien), производителя домашних аппаратов для искусственной вентиляции легких; другие авторы указали, что они не имеют источников финансирования, относящихся к теме данной статьи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: внешнее финансирование отсутствует.

Что известно по этой теме:

Выживание детей со спинальной мышечной атрофии типа 1 зависит от выбранного лечения: трахеостомия с искусственной вентиляцией легких, неинвазивная ИВЛ или паллиативное лечение. Имеется мало данных о продолжительности жизни в зависимости от различных методов лечения.

Что добавляет это исследование: настоящее исследование представляет данные сравнения терапевтических стратегий, которые влияют на продолжительность жизни. Клиницисты, участвующие в уходе за пациентами со спинальной мышечной атрофией типа 1 должны быть осведомлены о тенденциях выживания.

Краткое содержание исследования

Предпосылки: тип 1 спинальной мышечной атрофии (СМА 1) является прогрессирующим заболеванием как правило со смертельным исходом в течение первого года жизни.

Метод: ретроспективный обзор данных СМА 1 пациентов и результаты следующих типов лечения: отсутствие лечения (ОЛ); трахеостомия и инвазивная принудительная вентиляция легких (ТИВЛ); неинвазивная дыхательная поддержка (НДП), в том числе неинвазивная вентиляция; и принудительный кашель (ассистированный кашель) (ПК).

РЕЗУЛЬТАТЫ: в исследование были включены 194 пациента, выбранные подряд (103 мужчины, 91 женщина). ОЛ, ТИВЛ и НДП как методы лечения были выбраны для 121 (62,3%), 42 (21,7%) и 31 (16%) пациентов соответственно. Выживание в возрасте 24 и 48 месяцев была выше при ТИВЛ, чем при НДП: 95% (95% доверительный интервал: 81,8% -98,8%) и 67,7% (95% доверительный интервал: 46,7% -82%) в возрасте 24 месяцев ($P < 0,001$) и 89,43% и 45% в возрасте 48 месяцев в ТИВЛ и НДП группах соответственно ($P < .001$). Выбор ТИВЛ снизился с 50% (1992-1998 годы) до 12,7% (2005-2010 годы) ($P < 0,005$) со статистически незначительным увеличением ОЛ - с 50% до 65%. Выбор НДП увеличился с 8,1% (1999-2004 годы) до 22,7% (2005-2010 годы) ($P < 0,001$).

ВЫВОДЫ: Долгосрочная выживаемость пациентов определяется выбором лечения. НВЛ и ТВ могут продлить жизнь, а при использовании НВЛ вероятность выживания ниже в возрасте от 24 до 48 месяцев. Журнал *Pediatrics* 2013;131:e1509-e1514

Спинальная мышечная атрофия (СМА) первого типа (SMA1; болезнь Верднига-Гоффманна) второе по распространенности потенциально смертельное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, поражающее от 1 из 6 000 до 1 из 8 000 живорожденных детей с частотой бессимптомного носительства в 1:34.¹² Тяжесть симптомов СМА варьируется от крайней слабости и безусловной потребности в искусственной вентиляции легких у новорожденных и до мышечной слабости, впервые проявляющейся во взрослом возрасте. Пациенты с СМА третьего типа развивают способность в течение некоторого времени самостоятельно ходить. Пациенты с СМА второго типа ходить не могут, но способны некоторое время сидеть без поддержки. Дети с СМА первого типа никогда не научатся переворачиваться, сидеть или ходить. СМА1 прогрессирующее заболевание,^{3,15} как правило заканчивающееся смертью в младенчестве.^{6,17} СМА1 также различается по тяжести заболевания в соответствии с возрастом проявления первых клинических симптомов.⁸ Заболевание называется «истинным», если первые клинические симптомы появляются до возраста трех месяцев и у младенца не развивается способность держать голову. Различают тяжесть формы заболевания "тяжелая 1А", "типичная 1А" или "мягкая 1В" по возрасту возникновения первого эпизода легочной недостаточности. При самом тяжелом клиническом проявлении заболевания требуется круглосуточная механическая вентиляция легких ежедневно до достижения 6-месячного возраста пациента.⁹ Уже были описаны новые подходы к ведению больных с СМА1, при которых дети зависят от постоянной неинвазивной вентиляции легких.^{9,12,13} Цель подхода - обеспечить время отдыха для дыхательных мышц, чтобы поддержать рост легких и предотвратить деформацию грудной клетки (pectus excavatum),¹⁴ максимально увеличить скорость выдоха при кашле и обеспечить нормальную альвеолярную вентиляцию". Подход также может использоваться в постинтубационный период, когда пациенты восстанавливаются после острого эпизода нарушения дыхания, потребовавшего интубации^{15,16}. "Симптоматическое лечение" как и двухфазная вентиляция низкими показателями давления пациентам на тяжелых стадиях недостаточны.¹⁷

Цель исследования - описать исход в соответствии с выбором метода лечения и изменения в жизни пациента с СМА и сравнить полученные данные с ранее описанными тенденциями выживаемости.

МЕТОД

Был проведен анализ истории болезни всех пациентов с СМА1, наблюдавшихся в четырех итальянских медицинских центрах с 1 октября 1992 г. до 31 декабря 2010 г. Диагнозы были установлены в начале 90-х годов с помощью клинических и электрофизиологических исследований и, как только это стало возможно, с помощью генетических исследований. Все пациенты были

распределены по категориям по тяжести течения болезни согласно первому проявлению клинических симптомов⁸ и (только для пациентов с механической вентиляцией легких) возрасту первого эпизода дыхательной недостаточности.¹³ Исследование было одобрено региональным комитетом по этике больницы Bambino Gesù Children's Hospital, как исследование детей с СМА первого типа.

Из исследования исключены диагнозы, поставленные после возраста девяти месяцев, поскольку эти более старшие дети могли бы быть в состоянии сидеть и у них могло не оказаться СМА1.

Данные, относящиеся к исследованию, были получены из историй болезни или из интернет-базы. Регистрировались дата рождения, возраст возникновения клинических симптомов, избранный метод лечения и, в соответствующих случаях, дата смерти. Возраст, при котором случился первый эпизод нарушения дыхания, регистрировался лишь для пациентов, находящихся на механической вентиляции легких.

Перед родителями ставился следующий выбор: (1) не вмешиваться в естественный ход событий, то есть обеспечить лишь поддерживающий уход (без лечения [NT]); (2) произвести избирательную трахеостомию и инвазивную ИВЛ (TV); и (3) начиная только с января 1999 г. использовать неинвазивную ИВЛ (NRA). NRA включала неинвазивную двухфазную вентиляцию (NIV) и механическую поддержку кашля (MAC). Инвазивная ИВЛ, MAC и NIV применялись в соответствии с описанным выше.^{9-12,15-21} Оборудование, применяемое дома, включало два механических вентилятора, два вакуумные машины для отсоса содержимого рта и легких, одну машину MAC с мануальным и автоматическим режимами, один пульсовой оксиметр, один активный увлажнитель воздуха для механической вентиляции и один мануальный реанимационный дыхательный мешок.

Родители, выбравшие долгосрочную ИВЛ, в больнице обучались базовой реанимации и действиям в случаях нарушения дыхания. После 2002 г. стал применяться протокол, опубликованный Gomez-Merino и Bach²⁰ по использованию поддержки дыхательных мышц с применением оксиметра.

Во время эпизодов острых нарушений дыхания постоянно отслеживался уровень периферической кислородной сатурации (SpO_2). В случае падения показателя SpO_2 ниже уровня в 95% использовались интенсивное откашливание MAC, постуральный дренаж и глубокий отсос из дыхательных путей. Были прописаны антибиотики широкого круга действия. Родителям разрешалось увеличить пиковое давление NIV до 25 см H_2O в случае снижения насыщения, увеличить темп запасного вентилятора, чтобы избежать асинхронии между пациентом и вентилятором и использовать MAC до нормализации SpO_2 . Родители также имели возможность увеличивать давление инсультатора-аспиратора, как описано выше.¹² Пациенты, нуждающиеся в интубации при остром нарушении дыхания, экстубировались с переходом на NIV/MAC с предклиническими показателями в соответствии с описанным ранее протоколом экстубации.⁹ Для снижения ротоглоточных выделений применялся атропин. Использование дополнительного кислорода в домашних условиях, как правило, избегалось. Родителям было рекомендовано использовать его во время активации секреции и в случае нарушений дыхания.¹² Всех пациентов исследовали на предмет наличия инфекций дыхательных путей, вызывающих нарушение дыхания, постоянное применение NIV или приводящих к госпитализации. Инфекции дыхательных путей определялись по наличию жара и слизисто-гнойной мокроты с содержанием $SpO_2 < 95\%$. Учитывались также прочие респираторные осложнения, такие как пневмоторакс и пневмомедиастинум.²² Признаками острых эпизодов нарушения дыхания служило ухудшение парадоксального дыхания, эпизоды чрезкожного $SpO_2 < 95\%$, длящиеся по несколько минут, с необходимостью постоянной NIV во избежание нарушения дыхания и падения насыщения крови кислородом.¹³ Остановка дыхания – остановка дыхательных движений и падение уровня кислорода в крови ниже 40% с восстановлением только через базовую реанимацию.²³ «Избегание госпитализации» – управление эпизодами нарушения дыхания пациента в домашних условиях путем постоянного использования NIV и частого использования MAC.¹⁶ Острое нарушение дыхания в условиях госпитализации – затруднение дыхания, тахипноэ и острое нарушение газообмена. Гипоксемия устанавливалась при $SpO_2 < 95\%$ при доли вдыхаемого кислорода более 0,5. Дыхательный ацидоз – увеличение показателя $Paco_2$, приводящее к снижению $pH < 7,35$.

Статистический анализ

Дискретные (categorical) переменные сравнивались с помощью χ^2 по методу Фишера. Непрерывные переменные представлялись с помощью среднего значения и стандартного отклонения или медиан и размаха и анализировались с помощью t -критерия и дисперсионного анализа или по критериям Манна-Уитни и Фридмана. Опыт выживаемости пациентов исследовался методом Каплана-Мейера. Анализ кривых выживаемости для каждой из трех групп пациентов (NT, NRA, TV) проведен по логранговому критерию. Степень тяжести СМА по возрасту первого эпизода нарушения дыхания между группами NRA и TV проводилось по методу Фишера. Критерий χ в расчете ожидаемости использовался для оценки изменения пропорции в течение времени. Статистический анализ проводился с помощью программы Stata, версия 11.2 (StataCorp LP, College Station, TX).

Результаты

219 пациентов были проанализированы изначально, 14 были исключены из-за позднего и неадекватного диагноза и 11 были исключены из-за неполных данных. 194 которые соответствовали критериям по СМА диагнозу были приняты как пригодные. Все пациенты были выписаны из больниц. Родители проходили подготовку в обучающем центре, который так же отвечает за дальнейшее наблюдение пациентов на дому.

NT было использовано для 121 пациента (62.3%)(70 мужского и 51 женского пола), TV было использовано для 42 пациентов (21.7%)(19 мужского и 23 женского пола) и NRA было использовано для 31 пациента (16%) (14 мужского и 17 женского пола). Таблица 1 показывает классификацию уровня тяжести СМА в соответствии с возрастом начала проявления клинических симптомов⁹. Никаких различий между четырьмя больницами не найдено.

Пропорция пациентов с “истинным” СМА1 была выше в NT группе по сравнению с NRA и TV (NT против NRA , P <0.01; NT против TV P<0.01). Никаких значительных различий в пропорции “истинной” и “промежуточной” СМА1 в группах NRA и TV не было найдено. Таблица 2 показывает классификацию тяжести СМА относительно возраста первой дыхательной декомпенсации¹⁷. Показатели возраста первой дыхательной декомпенсации были 6.9 +/- 4.3 и 12.6 +/- 14.4 месяцев в TV группе по сравнению с NRA группой (P=0.014). Один из пациентов в NRA группе нуждался в искусственной вентиляции от рождения и один из пациентов нуждался в искусственной вентиляции в возрасте от 42 месяцев.

Интересно, что 6 пациентов в NRA группе (19,3%) не выявили респираторную декомпенсацию и отказались от госпитализации в среднем возрасте 47.1 +/- 21.1 месяцев (диапазон 16-78 месяцев). Когда тяжесть СМА1 была отсортирована для пациентов с вентиляцией согласно возрасту первой респираторной декомпенсации¹⁷ - пропорция типичной СМА1 с первой респираторной декомпенсации между 4 и 18 месяцами была выше в TV группе по сравнению с NRA группой (P=0.014)

Когда пациенты были обследованы через 6 лет, число и процентное соотношение пациентов в группах изменилось, как показано в таблице 3.

Количество пациентов в группе TV уменьшилось с 50% (в 1992-1998) до 12.7%(2005-2010)(P=0.0002), в тоже самое время в NT группе произошло незначительное увеличение с 50% до 64,6% (P=0.304). Ни одного пациента не было отнесено к группе NRA в период с 1992 по 1998; показатель успешно возрос в 8.1 (1999-2004) до 22.7% (2005-2010)(P=0.021)

В течение исследования: 113 пациентов (93.3%) умерли в среднем в возрасте 6.95 (средний возраст: 8.1+/-5.3 месяца; межквартильное значение: 5-10.1 месяцев), 7 пациентов (16,7%) умерли в среднем возрасте 76.1 месяца (среднее значение 85.6+/-46.7 месяцев; межквартильное значение 51.1-113.1 месяц) и 14 пациентов (45.2%) умерли в возрасте 28.6 месяцев (среднее значение: 31.6 +/-21.3 месяца; межквартильное значение: 12.8-41.1 месяца) в группах NT,TV и NRA соответственно. Выживание в возрасте от 24 до 48 месяцев было выше в группе TV, чем в группе NRA: 95% (95% доверительный интервал [ДИ]: 81.8% - 98.8%) и 67.7% (95% ДИ: 46.7% - 82%) в возрасте 24 месяца (P<0.001) и 89.43% и 45% в возрасте 48 месяцев в группах TV и NRA соответственно (P<0.001). Некоторые пациенты с мягким фенотипом из группы NT прожили более 2 месяцев (1.3% [95% ДИ: 0.1%-6%]) выживание в NT группе) (график 1)

Таблица 1: классификация тяжести СМА1 относительно возраста проявления симптомов

Группа	Число и % пациентов с проявлением симптомов в возрасте младше 3 месяцев («истинная» СМА1)	Число и % пациентов с проявлением симптомов в возрасте старше 3 месяцев (промежуточная СМА1)
NT(n=121)	83(68,5) ^a	38(31,5)
TV(n=42)	16(38,1)	26(61,9)
NRA(n=31)	10(32,2)	21(67,8)

NT против NRA и TV, P<0.01

Таблица 2: классификация тяжести СМА1 относительно возраста первой дыхательной декомпенсации

Группа	Число и % пациентов с первой декомпенсацией в возрасте 0-3 месяца (тяжелая СМА1)	Число и % пациентов с первой декомпенсацией в возрасте 4-18 месяцев (типичная СМА1)	Число и % пациентов с первой декомпенсацией в возрасте после 18 месяцев(мягкая СМА1)
TV(n=42)	1(2.3)	33(78.5)*	8(19)
NRA(n=31)	5(16.1)	15(48.3) [§]	11(35.4)

[§] NRA против * TV, P<0.05

Таблица 3: распределение пациентов между возрастными группами

Группа	Период		
	1992-1998	1999-2004	2005-2010
NT	5(50)	45(60.8)	71(64.6)
NRA	0(0)	6(8.1)	25(22.7) ^a
TV	5(50) ^b	23(31.1)	14(12.7)
Итого	10	74	110

Данные представленоены как n(%)

^a 2005-2010 против 1999-2004, P<0.005

^b 1992-1998 против 2005-2010, P<0.005

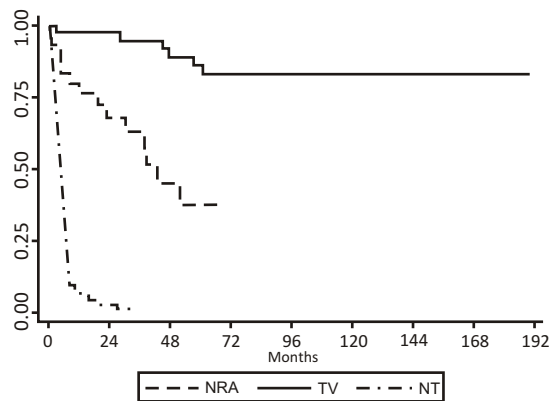


График 1: Каплан-Майер оценка выживания в трех группах. Совокупная вероятность выживания была выше для NRA и TV групп, с низкой вероятностью выживания в период между 24 и 48 месяцами в NRA группе

ОБСУЖДЕНИЯ

Наши данные выявили (1) пациенты в NT группе обладали меньшей вероятностью выживания и умирали на втором году жизни; (2) TV и NRA пациенты имели более высокую вероятность выживания по сравнению с NT пациентами, со более низкой вероятностью выживания в период между 24 и 48 месяцами и более высокой смертностью в NRA группе; (3) количество часов механической вентиляции в день в течении периода изучения был значительно ниже в NRA группе, где было только два пациента требующих вентиляции более чем 18 часов в день.

Мы обнаружили больше респираторных декомпенсаций и неудач в лечении в группе NRA, где TV было необходимо для 7 пациентов. Важно, что один пациент пострадал от кардиореспираторной остановки в возрасте 5 лет из-за неудачной реанимации с последующей тяжелой неврологической травмой. Как это уже было предположено Др. Бахом,¹⁰ острые респираторные декомпенсации могут быть опасны для жизни пациентов со СМА1. Очистка дыхательных путей и проведение реанимационных действий у NRA пациентов проходит более тяжело из-за бульбарной дисфункции. Пациенты TV группы показали тенденцию к уменьшению дыхательных декомпенсаций и срочной госпитализации по сравнению с NRA группой. Также TV не защищают полностью дыхательные пути, так как трахеостомические трубки зачастую не имеют манжет, и вероятность эффективной вентиляции у пациентов TV группы, без сомнения выше. Эти данные могут указывать на то, что NRA пациенты имеют определенные ограничения и обладают иной вероятностью выживания, нежели TV. Эти данные отличаются от тех, что опубликованы в других исследованиях.⁹⁻¹¹

Интересно, что в NRA группе 6 пациентов (19.3%) не имели ни одного случая дыхательной декомпенсации (недостаточности) и у 11 пациентов (35.4%) первый случай произошел только в возрасте старше 18 месяцев. Это указывает на высокую индивидуальную вариабельность, так, одному пациенту была необходима с рождения NIV 24 часа в сутки, а у другого пациента первая дыхательная декомпенсация произошла в возрасте 42 месяцев. К моменту последнего сбора данных только 2 пациента из 31 (7%) в NRA группе нуждались в NIV 24 часа в сутки, по сравнению с 39 из 42 (92%) пациентов TV группы. Эти данные могут показать, что пациенты принимавшие NRA могли иметь мягкий фенотип, как это было ранее предположено²². Предыдущие исследования также определили, что трахеостомия делает пациентов более зависимыми от вентиляции²⁴.

Смертность в нашей группе NRA была выше (45.2%), чем в отчетах у других^{10-12,16}. В отчете Др.Баха¹¹ смертность составила 17% (8 из 47 пациентов) у NRA пациентов в возрасте 65.2+/- 45 месяцев. Последние исследования в одном итальянском центре также показали уровень смертности в 14% у 16 NRA пациентов в возрасте 40.5+/- 18.1 месяцев¹². Тем не менее, в других исследованиях уровень смертности был выше²⁵⁻²⁷. Chatwin²⁶ в исследовании детей, получающих NRA (возраст детей не был указан), наблюдали уровень смертности в 38.4%. Mannaa²⁷, используя низкий уровень двухуровневой вентиляции, не обнаружила продления жизни, все участники исследования умерли на втором году жизни, что идентично пациентам непринимающим лечения. Так как показатели смертности текущего исследования соотносятся с выше указанными результатами, мы можем сделать предположение, что различия обоснованы изменениями в тактике лечения по NRA и улучшением методики с годами.

Таблица 4 : количество респираторных декомпенсаций в течение периода исследования

Группа	Количество дыхательных декомпенсаций, решенных дома (случай/пациент в год)	Количество дыхательных декомпенсаций, потребовавших госпитализации (случай/пациент в год)
NRA	42(0.02)	43(0.023)
TV	80(0.007)	71(0.006)
Всего	122	114

Таблица 4 показывает количество дыхательных декомпенсаций, разрешенных дома или потребовавших госпитализации пациента. В NRA группе 7 пациентам в конечном счете была установлена трахеостома: 2 пациента (средний возраст: 22±0.5 месяцев) после 10.7±1 месяца, так как родители не могли гарантировать постоянный необходимый уход для NRA; 4 пациента (средний возраст: 10.7±0.5 месяцев) после 2 ±0.5 месяцев из-за невозможности управлять NRA в условиях постоянной масочной вентиляции; 1 пациент (в возрасте 67 месяцев) после 59 месяцев NRA из-за ухудшившихся неврологических показателей после кардиореспираторной остановки дома.

52 пациента все еще живы на момент сбора данных (89±43 месяца для TV группы и 38.2±21.4 для NRA). Количество часов респираторной декомпенсации на момент сбора данных было 23.1±2.8 и 12.±6.06 в TV и NRA группах соответственно (P<0.001).

В TV группе все пациенты завязят от механической вентиляции 24 часа в сутки; в NRA группе только 2 пациентам необходима механическая вентиляция 24 часа в сутки, в то время как никто не нуждался в механической вентиляции на протяжении 18 часов в день. Более того, NIV стало более доступным в Италии за последние 10-20 лет, что также определяет выбор проводимого лечения.

Существует несколько ограничений в нашем исследовании. Во-первых, это были ретроспективные серии случаев, тем не менее, в соответствии с нашими знаниями, никакого рандомизированного исследования по СМА1 не было проведено до настоящего времени²⁶. Во-вторых, изначально из-за нехватки данных о возрасте первой респираторной декомпенсации у пациентов без вентиляции мы опирались на градацию СМА от loos⁸. В третьих NIV и MAC использовались различно с течением времени, отражая возможности различности лечения вентиляцией. В четвертых, группы NT, NRA и TV были вероятно неоднородны. Вероятно, что какие-то пациенты страдавшие несколькими забавлениями были отнесены к NRA чтобы позволить выписку из больницы. В пятых, трахеостомия и NRA требуют различного опыта ухода. Невозможно исключить, что часть смертей в NRA группе являлись причиной отсутствия необходимого опыта в уходе, неправильного обучения или задержки с госпитализацией. В шестых, наши результаты взяты из центров (больниц) поддержки с опытными специалистами в составе мультидисциплинарных команд. Наши результаты могут быть неприменимы для центров без них¹². В седьмых, врачи в различных больницах могут предоставлять родителям разный выбор. Невозможно исключить, что для ребенка, страдающего от наиболее сложного фенотипа, врачи, а впоследствии и родители, выберут NT лечение²⁵. Тем не менее, количество пациентов с «истинным» СМА1⁸ было выше в NT группе по сравнению с TV и NRA группами, где родители выбрали NT в связи с худшим качеством жизни у этих детей.

В заключении, влияние на продолжительность жизни может быть определено решением родителей. NRA и TV представлены как терапевтические решения для продления жизни, при это NRA показывает более низкую вероятность выживания в возрасте между 24 и 48 месяцами. На текущий момент не существует идеального респираторного лечения для пациентов со СМА1. У NRA существует несколько ограничений, некоторые из которых могут дуть существенными, например, вероятность неудачной домашней реанимации в случаях дыхательной декомпенсации. Также это повышенный риск госпитализации, которая может включать интубацию пациента, что может впоследствии еще больше осложнить жизнь семьи пациента и здоровых братьев и сестер. Данные ограничения обусловлены не только отсутствием опыта у медперсонала, но также тяжестью заболевания и оборудованием необходимым для NRA, которое изначально было создано для подростков и взрослых пациентов²⁹.

Мы верим, что наши результаты могут помочь докторам, работающим со СМА1 пациентами знать больше о возможностях выживания пациентов в зависимости от выбора лечения.

Источники

1. [Ogino S, Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. Expert Rev Mol Diagn. 2004;4\(1\):1529pmid:14711346](#)
2. [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\(5\):704712pmid:15852397](#)
3. [Menkes JH, Harvey B, Sarnat HB, Bernard L. Diseases of the motor unit. In: Menkes JH, Hafrvey B, Sarnat HB, Bernard L, eds. Child Neurology. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:972978](#)
4. [Kang PB. Spinal muscular atrophy. In: Schwartz MW, ed. The 5-Minute Pediatric Consult. 5th ed. Philadelphia, PA: Walters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkens; 2008:796797](#)
5. [Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Disorders of Neuromuscular Transmission and of Motor Neurons. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2007:25572559](#)
6. [Parke JT. Disorders of the anterior horn cell. In: McMillan JA, Feigin RD, De Angelis CD, Jones MD Jr, eds. Oski's Pediatrics Principles & Practice. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkens; 2006:23072309](#)
7. [Hughes MI. Neuromuscular disease. In: McIntosh N, Helms P, Smyth R, Logan S, eds. Forfar et Arneil's Textbook of Pediatrics. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2008:916917](#)
8. [loos C, Leclair-Richard D, Mrad S, Barois A, Estournet-Mathiaud B. Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. Chest. 2004;126\(3\):831837pmid:15364763](#)
9. [Bach JR, Niranjana V, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: a noninvasive respiratory management approach. Chest. 2000;117\(4\):11001105pmid:10767247](#)
10. [Bach JR. Medical considerations of long-term survival of Werdnig-Hoffmann disease. Am J Phys Med Rehabil. 2007;86\(5\):349355pmid:17449979](#)
11. [Bach JR, Gupta K, Reyna M, Hon A. Spinal muscular atrophy type 1: prolongation of survival by noninvasive respiratory aid. Pediatr Asthma Allergy Immunol. 2009;22\(4\):151161](#)

12. [↵](#) Ottonello G, Mastella C, Franceschi A, et al. *Spinal muscular atrophy type 1: avoidance of hospitalization by respiratory muscle support [published online ahead of print 2011]. Am J Phys Med Rehabil* pmid:21955953
13. [↵](#) 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):426432 pmid:20573738
14. [↵](#) Bach JR, Bianchi C. Prevention of pectus excavatum for children with spinal muscular atrophy type 1. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003;82:8159.9
15. [↵](#) Bach JR, Baird JS, Plosky D, Navado J, Weaver B. *Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes. Pediatr Pulmonol.* 2002;34(1):1622 pmid:12112792
16. [↵](#) Bach JR. *There are other ways to manage spinal muscular atrophy type 1. Chest.* 2005;127(4):14631464; author reply 14631464 pmid:15821239
17. [↵](#) Birnkrant DJ, Pope JF, Martin JE, Repucci AH, Eiben RM. *Treatment of type I spinal muscular atrophy with noninvasive ventilation and gastrostomy feeding. Pediatr Neurol.* 1998;18(5):407410 pmid:9650680
18. Miske LJ, Hickey EM, Kolb SM, Weiner DJ, Panitch HB. *Use of mechanical in exsufflator in pediatric patients with neuromuscular disease and impaired cough. Chest.* 2004;4:14061412
19. Fauroux B, Guillemot N, Aubertin G, et al. *Physiologic benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases. Chest.* 2008;133(1):161168 pmid:18071020
20. [↵](#) Gomez-Merino E, Bach JR. *Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(6):411415 pmid:12023596
21. [↵](#) Racca F, Bonati M, Del Sorbo L, et al. *Invasive and non-invasive long-term mechanical ventilation in Italian children. Minerva Anesthesiol.* 2011;77(9):892901 pmid:21878871
22. [↵](#) 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):845849 pmid:19819869
23. [↵](#) Berg MD, Schexnayder SM, Chameides L, et al., American Heart Association. *Pediatric basic life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Pediatrics.* 2010;126(5):e1345e1360. Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/126/5/e1345 pmid:20956430
24. [↵](#) Bach JR, Saltstein K, Siquée D, Weaver B, Komaroff E. *Long-term survival in Werdnig-Hoffmann disease. Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86(5):339345; quiz 346348, 379 pmid:17449977
25. [↵](#) Geevasinga N, Ryan MM. *Physician attitudes towards ventilatory support for spinal muscular atrophy type 1 in Australasia. J Paediatr Child Health.* 2007;43(12):790794 pmid:17803671
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):426432
27. [↵](#) 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):8589 pmid:19258855
28. [↵](#) Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al., Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. *Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol.* 2007;22(8):10271049 pmid:17761659
29. [↵](#) Fauroux B, Leroux K, Desmarais G, et al. *Performance of ventilators for noninvasive positive-pressure ventilation in children. Eur Respir J.* 2008;31(6):13001307 pmid:18321932

Copyright © 2013 by the American Academy of Pediatrics