

## Спинальная мышечная атрофия – больше, чем двигательные нарушения

**Для цитирования:** Спинальная мышечная атрофия – больше, чем двигательные нарушения. Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):89–96.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-89-96>

### Spinal muscular atrophy is more than a movement disorder

**For citation:** Spinal muscular atrophy is more than a movement disorder. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(2):89–96. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-89-96>

*Так назывался симпозиум, который прошел в рамках VII Научно-практической конференции Ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» с международным участием. Конференция носила название «Консенсус». Основной темой симпозиума стали системные (не нервно-мышечные) проявления спинальной мышечной атрофии. Они наступают по причине расстройств дыхательной, эндокринной, желудочно-кишечной и других систем и часто возникают еще до манифестации симптомов нервно-мышечной дегенерации.*

#### Системные проявления при спинальной мышечной атрофии как основа для работы мультидисциплинарной команды

Доклад с таким названием представил заместитель директора по научной работе Научного центра неврологии, директор Института мозга в составе Научного центра неврологии, академик Российской академии наук, профессор С.Н. Иллариошкин.

– Роль белка SMN в метаболизме РНК очень важна, – подчеркнул эксперт. – Эта молекула участвует в считывании информации с ДНК на РНК, модификации и «созревании» мРНК, синтезе белка с мРНК, внутриклеточном транспорте мРНК и белка.

Дефицит белка SMN ведет к грубым нарушениям митохондриального гомеостаза и повреждениям биоэнергетических путей. В частности, недостаточность белка SMN в клетке приводит к дефициту АТФ, повышению активности цитохромоксидазы С и увеличению потенциала мембраны митохондрии. Это, в свою очередь, приводит к окислительному стрессу. Изменения имеют место не только в двигательных нейронах, но и в других клетках организма.

Митохондриальная дисфункция была изучена в эксперименте на мышцах с моделью спинальной мышечной атрофии (СМА). Протеомные исследования обнаружили чувствительность биоэнергетических путей

к дефициту белка SMN, в особенности – важнейшего ГАФДГ-зависимого пути (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФДГ) – энзим гликолитического пути). Указанные факты подтверждают роль белка SMN в биоэнергетических путях и митохондриальном гомеостазе клетки, уточнил эксперт.

У людей со СМА снижен уровень функционального белка SMN как в центральной нервной системе, так и в периферических тканях. Снижение уровня данного белка приводит к дегенерации двигательных нейронов и нарушению функций клеток центральной нервной системы и периферических тканей. Дегенерация же вызывает утрату двигательной активности, развитие сколиоза, дыхательную недостаточность, бульбарную дисфункцию и другие осложнения со стороны сердца, печени, поджелудочной железы, репродуктивной и костной систем, а также других органов и тканей.

Системные (не нервно-мышечные) проявления часто возникают до манифестации симптомов нервно-мышечной дегенерации.

С учетом того, что при СМА поражается множество органов и тканей, международные стандарты 2017 г. ухода за больными СМА рекомендуют подход к ведению таких пациентов с участием мультидисциплинарной команды специалистов. Также в основных прин-

циях этих стандартов признается необходимость индивидуализированных подходов к лечению СМА, включая:

- диагностику, в составе которой и молекулярно-генетические методы;
- физиотерапию и реабилитацию;
- ортопедическое лечение;
- выбор адекватного питания;
- поддержку роста и здоровья костей;
- нормализацию дыхания (коррекцию нарушений со стороны дыхательных путей и легких);
- поддержку функций других органов и систем;
- назначение лекарств, включая инновационные.

### Кто входит в состав мультидисциплинарной бригады?

– Так врачи каких же специальностей, помимо неврологов, педиатров и генетиков, – задал вопрос Сергей Николаевич, – должны привлекаться для ведения пациентов со СМА?

Специалисты в области лучевой диагностики должны обеспечивать визуализацию позвоночника и субарахноидального пространства для оценки степени сколиоза и определения показаний к стабилизирующим ортопедическим операциям. Такие специалисты также должны оказывать помощь в преодолении значительных проблем с интратекальным введением, т. е. с введением лекарств эндолюмбально непосредственно в ликворную систему.

Реабилитолог решает разные задачи у пациентов со СМА и различными двигательными дефицитами. Цель реабилитации у пациентов, не способных самостоятельно сидеть, состоит в оптимизации функционирования, формировании толерантности к различным положениям частей тела в пространстве, а также улучшении функции дыхания. Пациентам, способным сидеть, реабилитация нужна для предотвращения развития контрактур конечностей и сколиоза позвоночника, а также для поддержания, восстановления и улучшения функционирования и мобильности. Цель реабилитации у пациентов, способных ходить, состоит в поддержании функционирования и мобильности, а также улучшении баланса и выносливости.

Реабилитолог вместе с ЛОР-врачом, логопедом, фониатром и другими специалистами, которые занимаются речью, голосом, глотанием, решают проблемы с нарушением бульбарных функций, на которые жалуются многие пациенты со СМА. Глубже познакомиться с такими проблемами помогло исследование с участием 118 пациентов в возрасте от 1 года до 75 лет, зарегистрированных в реестре СМА Нидерландов. Оказалось, что сложности с жеванием, глотанием и разборчивостью речи чаще описывают у пациентов с более тяжелой разновидностью СМА. Но о проблемах,

связанных с челюстями, одинаково часто сообщали при разных типах СМА. Наиболее частыми бульбарными нарушениями независимо от типа СМА были следующие: откусывание больших кусков пищи (встречалось у 34 % больных), утомляемость от жевания (44 %), поперхивание (56 %), слабость голоса (27 %).

Ортопед и хирург решают проблему сколиотических деформаций позвоночника, которые наиболее характерны для СМА II типа. Примерно в 60–90 % случаев такие деформации начинаются в раннем детстве и постепенно прогрессируют. Не менее важна и проблема контрактуры суставов, связанная со снижением диапазона движений, длительным статическим положением и дисбалансом работы мышц. Ортопед и хирург назначают больному регулярное ношение жесткого или мягкого спинального корсета, рекомендуют ортезирование, наложение шин, комплекс реабилитационных мероприятий по профилактике контрактур, наконец, хирургические вмешательства на позвоночнике и суставах.

Пульмонолог применяет различные варианты респираторной поддержки при СМА. Мануальные техники перкуссии, вибрации, позиционирования способствуют очистке дыхательных путей и улучшению вентиляции легких. Использование аспираторов и откашливателей позволяет эффективно удалять мокроту и слизь, повышает эффективность откашливания, обеспечивает профилактику легочных ателектазов. Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), например ViPAP-терапия, может быть непостоянной и применяться только в течение ночи или во время сопутствующих респираторных заболеваний. Наконец, инвазивная вентиляция легких (ИВЛ) чаще применяется при тяжелой младенческой форме СМА.

Гастроэнтеролог и диетолог лечат дисфункции желудочно-кишечного тракта и обеспечивают нутритивную поддержку тем пациентам со СМА, которые в ней нуждаются. Указанные дисфункции чаще всего проявляются рвотой, изжогой, запорами, вздутиями живота, задержками опорожнения кишечника. При недостаточном качестве питания зондовое питание через гастральный зонд становится важной задачей врача-гастроэнтеролога.

Репродуктолог и андролог должны обеспечить действенную профилактику гипофункции яичек и мужского бесплодия у пациентов со СМА. Более высокая распространенность этих расстройств была отмечена у лиц со СМА с дебютом во взрослом возрасте.

Задачами эрготерапевта становятся поддержание необходимых бытовых и профессиональных навыков у пациентов со СМА, обеспечение максимально возможной независимости в повседневной жизни, социализация таких людей, их адаптация к условиям существования и профилактика различных осложнений, в том числе бытовых травм.

### Клинические исследования рисдиплама

Благодаря внедрению мультидисциплинарными бригадами врачей проактивного подхода, включающего нутритивную, респираторную и другие виды поддержки, была существенно снижена смертность у младенцев с СМА I типа, родившихся в период с 1995 по 2006 г., по сравнению с теми, кто родился в период с 1980 по 1994 г.

Другой причиной значительного прогресса в лечении СМА, наблюдаемого в последние годы, стало внедрение в практику ведения пациентов со СМА препаратов для патогенетической терапии СМА, в том числе модификатора сплайсинга SMN2 рисдиплама (Эврисди® (Roche)). Рисдиплам предназначен для значимого и продолжительного повышения уровней функционального белка SMN у пациентов со СМА. Пероральная патогенетическая терапия этим препаратом способствует устранению дефицита белка SMN в различных тканях.

— По данным проведенных до настоящего времени исследований, — отметил Сергей Николаевич, — лечение рисдипламом приводит к дозозависимому повышению уровней белка SMN и постоянному поддержанию концентрации белка SMN у пациентов. Так, в первой части исследования SUNFISH было показано, что лечение рисдипламом привело к устойчивому повышению уровня белка SMN на протяжении 1 года лечения. Во второй части этой работы было доказано, что лечение рисдипламом приводило к 2-кратному повышению медианы уровня белка SMN в крови после 4 нед лечения у пациентов со СМА, которые на протяжении этой части исследования SUNFISH получали подобранную дозу.

Функции белка SMN и его широкая экспрессия в периферических тканях подразумевают, что СМА не является заболеванием, поражающим исключительно мотонейроны. В связи с этим рисдиплам был разработан специально для лечения фенотипически гетерогенной популяции пациентов со СМА, у которых помимо нервной системы были поражены и другие органы.

Целесообразность назначения этого лекарства большим и с системными проявлениями СМА подтвердили эксперименты на обезьянах, где рисдиплам продемонстрировал центральную и периферическую биодоступность. После перорального приема в течение 7 дней у обезьян рисдиплам распределялся по ключевым тканям и органам, включая центральную нервную систему и мышцы, которые могли быть поражены при СМА.

### Эндокринные нарушения у пациентов со спинальной мышечной атрофией: что нужно знать при ведении пациентов

Доклад с таким названием представила Е.В. Тозлиян, к.м.н., врач-эндокринолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтишева в составе Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва).

Е.В. Тозлиян подчеркнула, что поражение эндокринной системы является частым системным проявлением СМА. Эндокринные нарушения у пациентов со СМА включают задержку роста, ожирение или, наоборот, дефицит массы тела, задержку полового развития, крипторхизм, нарушения минерального обмена, метаболические нарушения, дисфункцию щитовидной железы. Все эти проблемы являются как осложнениями поражения нервно-мышечной системы, так и следствием дефицита белка SMN непосредственно в клетках эндокринной системы.

— Вот почему, — заметила Елена Васильевна, — эндокринолог является обязательным участником мультидисциплинарной команды, которая ведет пациента со СМА. Основные цели эндокринологического ведения пациентов с этим заболеванием включают мониторинг физического и полового развития, своевременное диагностирование гормонального дефицита или метаболических нарушений. При наличии показаний именно эндокринолог назначает гормональную заместительную терапию и осуществляет профилактику и лечение нарушений минерального обмена и других эндокринопатий.

Эндокринные нарушения, обусловленные СМА, не только усугубляют течение основного заболевания, но и вызывают широкий спектр различных расстройств в организме. Так, задержка полового развития ведет к снижению минеральной плотности костей (МПК), повышает риск развития остеопороза и переломов. Вдобавок к вышеперечисленным расстройствам дефицит массы тела, а также низкий рост обуславливают снижение выработки гормона роста и различные метаболические нарушения и среди них одно из самых опасных — гипогликемию. Ожирение увеличивает риск развития диабета и усугубления сердечно-легочных дисфункций. Наконец, тиреоидная дисфункция становится причиной нарушений регуляции тканевого дыхания, синтеза белков и других пластических процессов.

Эксперт конкретизировала некоторые распространенные метаболические расстройства, возникающие

\*SDS (Standard Deviation Score) — коэффициент стандартного отклонения. Он отражает соответствие индивидуального роста референсным данным для соответствующего возраста и пола.

в рамках эндокринных нарушений у пациентов со СМА. Так, в рамках дисрегуляции липидного обмена страдает метаболизм жирных кислот, что ведет к дислипидемии и неалкогольной жировой болезни печени. Причиной же таких нарушений становятся дефекты транспорта жирных кислот и митохондриального  $\beta$ -окисления в мышцах. Что же касается изменений минерального обмена, то к ним приводит, в частности, дефицит витамина D.

Отдельно Е.В. Тозлиян остановилась на алгоритмах ведения пациентов со СМА и различными эндокринными нарушениями.

### Алгоритм ведения пациентов со спинальной мышечной атрофией и задержкой физического развития

Оценка физического развития ребенка должна проводиться каждые 6 мес. При снижении темпов роста менее 4 см в год или же при росте менее 3-го перцентиля (или  $-2SDS^*$  роста), а также при дефиците массы тела пациент направляется к эндокринологу и диетологу.

Эксперт назвала основные анализы, которые должны быть выполнены при задержке роста:

- оценка костного возраста (рентгенография кистей);
- исследование функции щитовидной железы (определение уровней тиреотропного гормона и свободного тироксина);
- исследование факторов роста (соматотропного гормона, соматомедина С);
- определение в крови уровней глюкозы, общего белка и белковых фракций, печеночных ферментов, общего и ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, натрия, калия, а также липидного профиля;
- клинический анализ крови.

### Алгоритм ведения пациентов со спинальной мышечной атрофией и ожирением

– Для оценки степени избыточной массы тела, – заметила Е.В. Тозлиян, – или уже сформировавшегося ожирения необходимо оценить величины стандартного отклонения индекса массы тела (ИМТ) у детей, а для взрослого пациента определить кроме ИМТ также биоимпедансный анализ состава тела. Взрослого больного направляют к эндокринологу и диетологу, если ИМТ составляет 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> (избыточная масса тела) и более 30 кг/м<sup>2</sup> (ожирение), а ребенка – если у него установлено стандартное отклонение ИМТ +1–2 (избыточная масса тела) и более +2 (ожирение).

Рекомендации по обследованию таких пациентов включают:

- оценку костного возраста;

- определение в крови уровней глюкозы, общего белка и белковых фракций, гликированного гемоглобина, печеночных ферментов, общего и ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, натрия, калия, а также липидного профиля;
- по показаниям – пероральный глюкозотолерантный тест с глюкозой;
- клинический анализ крови;
- ультразвуковое исследование брюшной полости;
- определение гормонального профиля (инсулин, С-пептид, тиреотропный гормон и свободный тироксин, пролактин, кортизол).

### Алгоритм ведения пациентов со спинальной мышечной атрофией и минерально-костными нарушениями

«Золотым стандартом» оценки МПК у взрослых и детей является метод двойной рентгеновской абсорбциометрии (DXA (dual-energy X-ray absorptiometry), денситометрия). Его отличают быстрота выполнения, высокая точность, низкая доза облучения.

Эксперт перечислила следующие рекомендации Международного общества клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) для клинической оценки денситометрии у детей:

- использовать Z-критерий, но не применять T-критерий;
- не устанавливать диагноз «остеопороз» у детей только по данным денситометрии;
- использовать заключение «костная минеральная плотность ниже хронологического возраста» только при Z-score менее 2,0 SD (Z-баллы для определения МПК);
- интерпретировать Z-score с учетом средневозрастных показателей адекватной референсной базы;
- оценивать МПК по денситометрии позвоночника и всего тела;
- учитывать, что изменения МПК у детей могут быть обусловлены ростом ребенка и значение МПК, которое у взрослых можно считать предиктором переломов, у детей не определяется.

Диагноз остеопороза у детей устанавливался на основании официальной позиции ISCD. Согласно ей, подобный диагноз может быть установлен только при наличии клинически значимого перелома в анамнезе (т. е. 2 или более переломов длинных костей в возрасте 10 лет или 3 и более длинных переломов костей к 19 годам) и Z-показателя МПК менее 2,0 или в случае обнаружения 1 или нескольких компрессионных переломов позвонков независимо от результатов МПК.

– Бисфосфонаты, или препараты золедроновой кислоты, – уточнила Елена Васильевна, – служат средствами первой линии для лечения остеопороза у детей со СМА. Преимуществами этих лекарств является

ся биодоступность 100 %, значительное снижение риска переломов в течение 3 лет (позвонки – на 70 %, трубчатые кости – на 41 %), существенное повышение МПК в течение 3 лет (позвонки – 7 %, трубчатые кости – 6 %) и, наконец, максимальная приверженность лечению.

### Крипторхизм и нарушение фертильности у пациентов со спинальной мышечной атрофией

На примере этих расстройств докладчик обсудила влияние препаратов для патогенетического лечения СМА на развитие эндокринных нарушений, к которым приводит указанное заболевание.

У мальчиков со СМА слабость мускулатуры брюшной стенки во время внутриутробного развития становится причиной высокой частоты случаев крипторхизма (неспособность одного или обоих яичек опуститься в мошонку). Частота случаев двустороннего крипторхизма среди доношенных младенцев мужского пола в общей популяции составляет 2–4 %, тогда как у больных со СМА I–II типа – 52–60 %.

Последствиями нелеченого крипторхизма для мальчиков со СМА становятся бесплодие (поскольку сперматогенез может происходить только в опущенных семенниках, расположенных в более прохладной среде мошонки), а также в 3–7 раз увеличенный риск развития рака яичек.

– Экспериментальные модели на животных, – сообщила эксперт, – демонстрируют, что белок SMN непосредственно имеет решающее значение для сперматогенеза. Оценка развития репродуктивной системы на моделях самцов мышей со СМА выявила дегенерацию канальцев в ткани яичников, атрофию яичек, снижение количества сперматозоидов, нарушения сперматогенеза и репродуктивной способности. Низкая экспрессия SMN1 в плюрипотентных стволовых клетках была обнаружена и у мужчин с азооспермией по сравнению со здоровыми добровольцами.

### Как рисдиплам влияет на фертильность

Модификатор сплайсинга SMN2 рисдиплам является препаратом с системным действием, повышающим уровень белка SMN не только в нервной системе, но и в других органах. Это может иметь преимущество в отношении предотвращения системных осложнений заболевания, в том числе и со стороны репродуктивной системы.

Показатели фертильности с использованием рисдиплама оценивались в доклинических исследованиях на грызунах и обезьянах. Актуальность этих исследований была обусловлена тем, что экспрессия SMN имеет большое значение для нормального сперматогенеза и развития яичек.

В этих же работах было установлено, что рисдиплам влияет на экспрессию гена *FOXMI* (он связан с регуляцией клеточного цикла и созреванием сперматозоидов), нарушая образование сперматозоидов и потенциально вызывая частичную или полную азооспермию у животных.

– Не следует ли отсюда, – поставила вопрос Е.В. Тозлиян, – предположение о том, что рисдиплам может оказывать негативный эффект на фертильность? Но не будем торопиться с выводами. Обзор 6 исследований эффективности рисдиплама у самцов крыс показал, что более чем у половины животных нарушения сперматогенеза на фоне введения препарата оказались обратимыми. Причем изучение графика обратимости показало лишь временное влияние на созревание сперматозоидов, а не длительное повреждение популяции первичных половых клеток сперматогониев как следствие системных проявлений дефицита белка SMN. У крыс после получения рисдиплама отмечалась обратимость способности производить нормальное потомство.

В настоящее время данные о потенциальном негативном влиянии рисдиплама на фертильность у человека или обратимости такого влияния, если оно существует, отсутствуют. Однако проводится клиническое исследование IV фазы, призванное оценить фертильность у взрослых мужчин, получавших лечение препаратом рисдиплам.

### Нарушения респираторной функции у пациентов со спинальной мышечной атрофией

Так назвала свое выступление С.Э. Дьякова, к.м.н., пульмонолог и врач функциональной диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева.

– К сожалению, – сообщила эксперт, – проблемы с дыханием являются основным фактором летального исхода при СМА I–II типа. Известны следующие причины респираторных нарушений при СМА: мышечная слабость дыхательной мускулатуры, трудности откашливания, деформация и ригидность грудной клетки, сколиоз, а также инфекции респираторного тракта.

Если при нормальном дыхании наружные межреберные мышцы сокращаются и растягивают грудную клетку, позволяя легким расправляться во время вдоха, то пациенты со СМА из-за слабости этих мышц при дыхании используют диафрагму. В результате при вдохе грудная клетка не растягивается. Она тянется вниз, а не наружу. Наружу же выпячивается желудок.

– Основные виды нарушений дыхания у больных СМА, – продолжила докладчик, – это рестриктивные расстройства (слабость дыхательной мускулатуры, ограничение подвижности грудной клетки), обструктив-

ные нарушения (ухудшение бронхиальной проводимости и эластической функции легких), нарушения дыхания во время сна: синдром ночного апноэ и гиповентиляционный синдром, а также хроническая дыхательная недостаточность.

Описаны следующие стадии респираторных нарушений при СМА:

- I стадия: снижение мышечной силы скелетной мускулатуры, показатели функции внешнего дыхания близки к возрастной норме;
- II стадия: снижение функции внешнего дыхания, слабость экспираторных мышц, ослабленный малоэффективный кашель;
- III стадия: хроническая дыхательная недостаточность на этапе субкомпенсации, ночная гипоксемия и гиперкапния;
- IV стадия: хроническая дыхательная недостаточность в стадии декомпенсации – гипоксемия дневная и ночная.

Для каждой из этих стадий характерны нарастающие по выраженности симптомы респираторных нарушений при СМА. На I стадии жалоб еще нет, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) составляет 45–70 %, нарушения дыхания появляются только во время REM-сна. На II стадии пациента беспокоят головные боли, дневная сонливость, частые ночные пробуждения. ФЖЕЛ составляет менее 40 %, сатурация кислородом – менее 92 %. Для III стадии характерны диспноэ, цианоз, гиперсекреция, неэффективный кашель. ФЖЕЛ в таких случаях опускается ниже 20 %. Наконец, на IV стадии возможны состояния асфиксии и комы.

### Лечебные методики на разных стадиях спинальной мышечной атрофии

При СМА показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и ФЖЕЛ со временем ухудшаются из-за увеличения мышечной слабости и сколиоза. Низкий показатель ЖЕЛ у пациентов со СМА является признаком ночной гиповентиляции и дыхательной недостаточности в дневное время. Значение ЖЕЛ на вдохе менее 1,1 л может свидетельствовать о повышенной подверженности легочным инфекциям. Снижение ФЖЕЛ до менее чем 1 л связано с повышенным риском развития дыхательной недостаточности и последующего летального исхода.

Лечебные методики при I стадии респираторных нарушений по причине СМА включают кинезотерапию на основе дыхательной гимнастики при лечебной физкультуре, тренировки с использованием дыхательных тренажеров, восстановление глоссофарингеального дыхания, а также иммунизацию против пневмококка и гриппа, как и профилактику острых респираторных вирусных инфекций.

Лечебные методики при II стадии респираторных нарушений предполагают мануальные приемы улучшения эффективности кашля, восстановление дренажной функции легких с помощью таких приборов, как интрапюльмональный перкуSSIONный вентилятор, откашливатель (инсуффлятор/экссуффлятор). При риске развития пневмонии на этой стадии СМА необходимо раннее назначение антибиотиков.

Лечебные методики при III стадии респираторных нарушений основаны прежде всего на использовании НИВЛ на время сна. Здесь очень важно соблюдать рекомендуемые параметры подобной вентиляции, выполнить индивидуальный подбор масок (носовых, ротоносовых или полнолицевых), активно применять увлажнители. Необходимо также следовать гигиеническим стандартам, в частности контролировать реальное время использования НИВЛ и не допускать кислородотерапию без НИВЛ.

Лечебные методики при IV стадии респираторных нарушений при СМА предполагают как можно более длительное сохранение дневной НИВЛ с использованием загубников. И только тогда, когда все возможности этого метода будут использованы, выполняется трахеостомия с постоянной вентиляционной поддержкой.

### Какую вентиляцию легких выбираем для пациента со спинальной мышечной атрофией?

– Так что же выбрать для вашего пациента со СМА, – задала вопрос Светлана Эвальдовна, – ИВЛ или НИВЛ? ИВЛ предполагает 24-часовую вентиляцию легких и применяется в условиях отсутствия сознания у пациента, особенно часто – при СМА I типа. Применение этого метода подразумевает приоритет прогноза жизни. НИВЛ предполагает в основном 8–12 ч вентиляции легких, а всего не более 16 ч в сутки. НИВЛ применяется тогда, когда пациент находится в полном сознании, и чаще всего используется при СМА I–II типа. При использовании этого метода подразумевается приоритет качества жизни.

Показания к применению НИВЛ таковы:

- хроническая дневная гиперкапния с парциальным давлением диоксида углерода ( $PaCO_2$ ) выше 45 мм рт. ст.;
- ночная гиперкапния  $PaCO_2$  более 50 мм рт. ст.;
- дневная нормакапния с ростом чрескожного напряжения  $CO_2$  ( $PtCO_2$ ) свыше 10 мм рт. ст. ночью;
- быстрое и значительное снижение ЖЕЛ;
- перед операцией по коррекции сколиоза при ЖЕЛ менее 60 %;
- как паллиативная мера при одышке.

— Хотела бы теперь, — предложила эксперт, — обсудить основные принципы контроля и поддержания респираторной функции у пациентов со СМА в зависимости от их функционального состояния. Начнем с пациентов, которые не могут сидеть. За такими больными необходимо регулярное наблюдение. Им показано комбинированное дренирование мокроты. Всем младенцам с симптомами СМА рекомендуется раннее назначение НИВЛ для предотвращения прогрессирования дыхательной недостаточности, поддержания роста грудной клетки и уменьшения выраженности одышки.

Пациентам со СМА, которые не могут сидеть, показан подбор минимум 2 масок для НИВЛ, и по показаниям для них выполняется трахеостомия с дальнейшей искусственной вентиляцией легких.

Сидячим пациентам со СМА показано регулярное наблюдение. Всем пациентам с симптомами заболевания необходима НИВЛ по показаниям. Большинство пациентов начинают пользоваться НИВЛ при присоединении острой респираторной вирусной инфекции. Всем этим пациентам показано регулярное дренирование мокроты, а также сомнологическое исследование для выявления синдрома ночного апноэ.

— Для ходячих пациентов со СМА, — рассказала докладчик, — никаких проактивных вмешательств не требуется. В то же время им необходима регулярная оценка эффективности кашля, как и симптомов дыхательных расстройств во сне, а также измерение ЖЕЛ или ФЖЕЛ.

— Итак, надеюсь, — подытожила свое выступление Светлана Эвальдовна, — я убедил вас в том, что проблема нарушения респираторной функции у пациентов со СМА является очень серьезной. В то же время легочные расстройства при СМА предсказуемы, и возможна их профилактика. Уже существуют лечебные методики для профилактики прогрессирования респираторных нарушений. Ранняя инициация неинвазивной респираторной поддержки с положительным давлением на выдохе позволяет избежать прогрессирования дыхательной недостаточности и развития жизнеугрожающих состояний.

### Пероральная патогенетическая терапия с системным действием: данные рутинной клинической практики

Доклад с таким названием представила заведующая психоневрологическим отделением № 3 Воронежской областной детской клинической больницы № 1, к.м.н. И.С. Клейменова.

— В нашем отделении, — заметила докладчик, — мы накопили уже 4-летний опыт использования патогенетической терапии у детей, страдающих СМА.

При детском населении Воронежской области 350 тыс. человек на учете со СМА у нас состоят 27 па-

циентов в возрасте от 10 до 17 лет. Доли мальчиков и девочек практически равны, и также примерно равны доли пациентов с I, II и III типами заболевания. Большинство наших пациентов могут сидеть (12 детей), ходят 8 пациентов, лежат 7 больных.

Большинство детей, а именно 14 пациентов, получают ризидиплам. Эти больные были включены в программу дорегистрационного доступа к препарату. Поскольку у многих из этих детей мы увидели положительную динамику, было решено оставить их на данной терапии.

Также 7 пациентов у нас получили онасемноген абепарвовек, 3 пациента продолжают терапию нусинерсеном, 3 — получают симптоматическую терапию. Один больной, уточнила эксперт, имеет тяжелое поражение головного мозга по причине асфиксии и находится дома на ИВЛ.

— Среди пациентов, получающих ризидиплам, — сообщила И.С. Клейменова, — у 2 больных диагностирован I тип СМА, у 9 — II тип, у 3 — III тип.

Далее Ирина Станиславовна представила клинический случай ребенка, получающего ризидиплам в связи со СМА I типа и имеющего 2 копии гена *SMN2*.

Возраст пациента на момент начала лечения составлял 7 мес. Оценка по шкале CHOP-INTEND соответствовала всего 3 баллам. Ребенок находился в крайне тяжелом состоянии. Со стороны нижних конечностей наблюдалась лишь минимальная двигательная активность в дистальных отделах ног. Движения в руках были возможны только в горизонтальной плоскости. Ребенок не мог повернуть голову в сагиттальной плоскости. Также у него было парадоксальное дыхание.

Этот пациент в течение 12 мес получал ризидиплам. В результате появились активные движения в конечностях, стали возможны повороты головы и всего тела на бок. Оценка по шкале CHOP-INTEND выросла до 24 баллов.

Далее лечение продолжалось 3 года 5 мес. Ребенок смог сидеть в детском кресле, заниматься с игрушками, совершать разнообразные движения головой, туловищем и конечностями. Оценка по шкале CHOP-INTEND составила 38 баллов.

После этого лечение ризидипламом продолжилось. Когда его продолжительность составила 80 мес, оценка по шкале CHOP-INTEND выросла до 39 баллов.

### Благоприятный профиль безопасности ризидиплама

Следующий клинический случай, представленный экспертом, относился к девочке с 3 копиями *SMN2*, которая начала получать терапию ризидипламом в возрасте 6 лет 2 мес. На момент начала лечения оценка по шкале HFMSE составляла 31 балл, по шкале MFM — 32–46 %, в тесте 6-минутной ходьбы — всего 5 м. До на-

чала лечения девочка могла сидеть, садиться, но стоять только у опоры, ходить она не могла.

Всего через 2 мес терапии ридипламом пациентка смогла ходить. Оценка по шкале HFMSE составляла 31 балл, по шкале MFM-32 – 46 %, в тесте 6-минутной ходьбы результат составил 10 м. Когда возраст ребенка достиг 7 лет 5 мес, а продолжительность терапии к этому времени составила уже 1 год 8 мес, девочка смогла забраться на стул и впервые посмотреть в окно своей комнаты. Теперь ее движения стали более быстрыми, лучше скоординированными, девочка могла проходить всё бóльшие расстояния. Существенно улучшились показатели по всем шкалам.

Когда продолжительность патогенетической терапии составила 2 года 1 мес, девочка пошла в школу. Ходить она могла безо всяких технических средств.

В настоящее время продолжительность терапии составляет уже 3 года 8 мес. Функция посещения де-

вочкой школы и свободного передвижения внутри этого здания полностью сохраняется.

При последнем тестировании оценка по шкале HFMSE составляла 45 баллов, по шкале MFM-32 – 77 %, в тесте 6-минутной ходьбы – 154 м.

– За весь период наблюдения за этой пациенткой, – подытожила свое выступление Ирина Станиславовна, – мы отмечали непрерывную положительную динамику, и не было зарегистрировано ни одной нежелательной реакции. Итак, терапия препаратом ридиплам демонстрирует умеренную положительную динамику в состоянии симптоматических пациентов. Хороший профиль безопасности ридиплама подтвержден отсутствием нежелательных реакций, обусловленных применением препарата. Как препарат с системным действием, ридиплам демонстрирует положительную динамику в виде улучшения функции внешнего дыхания и снижения числа респираторных заболеваний.

*Материал подготовил к.м.н. Александр Рылов.*