

Огляд / Review

Journal of PERIOPERATIVE MEDICINE

Медицина Періопераційна • Perioperациона Медицина

• www.perioperative.org.ua •

Обзор респираторной терапии у пациентов со спинальной мышечной атрофией

Артеменко В. Ю., Плотная Е. В.

Медицинский центр "МЕДИКАП", Одеса

Целью данной статьи было – систематизировать имеющиеся литературные данные и представить общие рекомендации к респираторной терапии у пациентов со спинально-мышечной атрофией. Спинальная мышечная атрофия (СМА) – это тяжелое нейромышечное заболевание с аутосомно-рецессивным наследованием с дегенерацией альфа-моторных нейронов в передних рогах спинного мозга, приводящее к прогрессирующей проксимальной мышечной слабости и параличу. Гены SMN 1–2 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 (СМА-пациенты) вырабатывается мало полноценного белка SMN. При этом число копий SMN2 нельзя считать точным прогностическим фактором ни для какого определенного пациента. Основными причинами летальности и ухудшения качества жизни является развитие вторичной дыхательной недостаточности.

Тип 1 (a, b, c) – 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 – “взрослая форма”, проявляется в возрасте от 10 до 20 или от 20 до 30 лет и имеет благоприятный прогноз.

Основными причинами дыхательной недостаточности у пациентов с нейромышечными заболеваниями являются 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. Пациенты с нейромышечными заболеваниями подвержены нарушению дыхания во сне, особенно в REM-фазе сна, при этом наиболее частой формой такого нарушения является гиповентиляция. Со временем гиповентиляция во сне может приобрести более длительный характер, приводя к развитию тяжелой формы гипоксии, повышению уровня углекислого газа в крови и подавлению активности дыхательного центра. Таким образом, в результате проведенного обзора литературных данных предложена стратегия респираторной поддержки у СМА-пациентов.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, респираторная поддержка, неинвазивная вентиляция легких, гиповентиляция.

Актуальность темы

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – это тяжелое нейромышечное заболевание с аутосомно-рецессивным наследованием с дегенерацией альфа-моторных нейронов в передних рогах спинного мозга, приводящее к прогрессирующей проксимальной мышечной слабости и параличу [1]. Гены SMN 1–2 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 (СМА-пациенты) вырабатывается мало полноценного белка SMN. При этом число копий SMN2 нельзя считать точным прогностическим фактором ни для какого определенного пациента. Частота носительства гена SMN2 обеспечивает заболеваемость СМА 1 на 6–10 т. населения, а аутосомно-рецессивный тип наследования может привести к появлению СМА-пациента даже в семье без анамнеза генетических заболеваний [2]. Несмотря на распространенность заболевания, даже в развитых европейских странах единые рекомендации по ведению СМА-пациентов были созданы только в 2015 г. (Италия) [3].

Основными причинами летальности и ухудшения качества жизни является развитие вторичной дыхательной недостаточности [3, 4, 21, 22]. Отсутствие в Украине единого стандарта по проведению респираторной терапии (РТ) у таких пациентов приводит к тому, что при развитии и прогрессировании дыхательной недостаточности СМА-пациенты либо надолго остаются привязанными к больничной койке, либо остаются наедине с заболеванием дома.

Цель

Систематизировать имеющиеся литературные данные и сформировать протокол РТ у СМА-пациентов, основанный на типе заболевания. Улучшить понимание родственников пациентов, медработников и общественности и улучшить качество жизни СМА-пациентов.

Материалы и методы

Возраст и степень тяжести – основа классификации СМА.

Тип 1 (а, b, c) – 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 – “взрослая форма”, проявляется в возрасте от 10 до 20 или от 20 до 30 лет и имеет благоприятный прогноз. При этом СМА-пациенты 4-го типа способны ходить во взрослом возрасте и не испытывают проблем с дыханием или приемом пищи.

Основными причинами дыхательной недостаточности у пациентов с нейромышечными заболеваниями (НМЗ)

являются 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. Эластичность легочной ткани и подвижность грудной стенки снижены, при этом возрастает механическая нагрузка на слабые дыхательные мышцы. Дисбаланс между нагрузкой и вентиляционной емкостью легких приводит к мышечному утомлению и дыхательной недостаточности, в особенности во время сна [4].

Санация дыхательных путей от бронхолегочного секрета, гиперпродукция мокроты, микро- и макроаспирация слюны и пищи – постоянная проблема у пациентов с общей мышечной слабостью.

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 REM-фазе сна, при этом наиболее частой формой такого нарушения является гиповентиляция. Причиной гиповентиляции является уменьшение дыхательного объема, особенно во время REM-фазы сна [5]. Со временем гиповентиляция во сне 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 высока вероятность проявлений нарушений дыхания во сне, рекомендуется проводить мониторинг пациентов с НМЗ на предмет нарушения дыхания во время сна [5].

Мышечные нарушения у пациентов со СМА: межреберная мускулатура и вспомогательные мышцы поражены больше, чем диафрагма, поэтому грудная клетка нередко становится впалой, приобретая колоколообразную форму [5, 6]. У пациентов с НМЗ нарушение функции дыхательных мышц приводит к скоплению бронхиального секрета, что осложняется пневмонией, ателектазом и ОДН. Устойчивое нарушение работы бульбарной мускулатуры приводит к развитию аспирационной пневмонии, а также влечет многократные госпитализации, интубации трахеи, трахеостомию и смерть [6].

Таким образом, суммируя вышесказанное, основные причины ДН при СМА:

1. Нарушение вентиляционной функции легких – ночная и дневная гиповентиляция.
2. Нарушение дренирования секрета.
3. Повторные инфекции;

4. Нарушение функции глотания, гастроэзофагеальный рефлюкс – аспирация.
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 прогрессирующего сколиоза на дыхательную систему [1, 3, 5, 6].

Результаты

В результате проведенного обзора литературных данных сформировалась следующая стратегия респираторной поддержки у СМА-пациентов вне обострения (рис. 1):

Проведение респираторной терапии состоит из трех ключевых этапов: начало, прекращение и модификация РТ.

Если пациенту показана респираторная терапия, предпочтение отдается неинвазивной вентиляции [1]. НИВЛ рассматривается в случае тяжелой ночной гиповентиляции (т.е. $ET\ CO_2 > 50$ мм рт.ст. в течение более 70% от общего времени сна) даже для пациентов с отсутствием симптомов. Пациенты с ФЖЕЛ менее 50% имели тяжелую ночную гиповентиляцию ($ET\ CO_2 > 50$ мм рт.ст.) и нуждались в НИВЛ в течение 12 месяцев в 70% случаев и в течение 24 месяцев – в 90% случаев. Часть этих пациентов была внепланово госпитализирована по поводу дыхательной недостаточности, не начав пользоваться НИВЛ.

НИВЛ представляет собой хорошую альтернативу инвазивной вентиляции путем трахеостомии, которая связана со значительными осложнениями и может препятствовать нормальному развитию речи [18]. Кроме того, НИВЛ доставляет значительно меньше дискомфорта и создает меньше препятствий для социальной жизни пациента, чем трахеостомия. Однако, когда детям требуется вентиляция более 16 часов в сутки, трахеостомия может обеспечить более удовлетворительный интерфейс между ребенком и вентилятором, чем маска.

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 оксикапнометрии [18]. Также необходимо оценивать экскурсию грудной клетки и брюшной стенки.

Интерфейс НИВЛ – носовые маски или канюли. Маска удерживается с помощью тесемок. Воздушные утечки могут возникать через открытый рот, и может потребоваться ремень для подбородка или полнолицевая маска. Однако, как только дети привыкнут к носовой маске, использование будет без трудностей.

Комплаенс более выражен, особенно если семья видит клиническое улучшение на фоне НИВЛ. Некупированная ночная гиповентиляция может привести к дневной гиперкапнии. Адекватная НИВЛ, устраняющая ночную гиповентиляцию, также улучшает дневную спонтанную вентиляцию; у ряда детей с выраженной слабостью дыхательной мускулатуры гиперкапния может возникать во время бодрствования и во время сна до такой степени, что только ночной НИВЛ недостаточно, тогда необходима и дневная НИВЛ.

НИВЛ не только корректирует ночную гиповентиляцию, но также предотвращает долговременную деформацию грудной клетки.

НИВЛ следует сочетать с методами очистки дыхательных путей для всех пациентов со слабыми мышцами выдоха [1, 18].

Механический откашливатель. Привычная санация дыхательных путей не затрагивает левое легкое в течение примерно 90% времени, и 80% пневмоний – левосторонние. Механический откашливатель (MI-E) обеспечивает одинаковые потоки отсасывания в левом и правом дыхательном пути, без дискомфорта или травмирования дыхательного пути трахеи, может быть эффективным при неэффективной санации.

Для пациентов использование МО более комфортно и эффективно, менее утомительно. Применение МО облегчает экстубацию и снижает частоту интубации у пациентов с НМЗ, что в сочетании с оксиметрией и НИВЛ позволило снизить процент госпитализации, осложнений респираторных заболеваний и смертность у людей с нервно-мышечными заболеваниями.

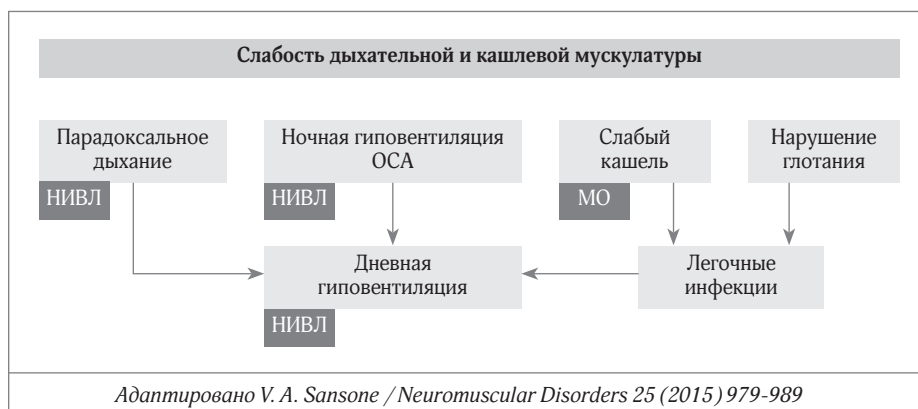


Рис. 1. Стратегия РТ в зависимости от типа нарушения дыхания

Может быть неэффективен, если ПСК менее 160 л/мин. Настройку начинают с низкого напряжения, постепенно увеличивая до максимально возможного во время всех фаз дыхательного процесса.

- А. Настроить вдох на 1 секунду, настроить выдох на 1 секунду, настроить паузу на 2 секунды.
- Б. Начать сдавливание на вдохе/выдохе +20...–20 и в течение нескольких процедур довести до +40...–40. В ручном режиме с заблокированной трубкой проверить выставленное давление.
- В. Включить “авто”, прижать маску плотно к лицу, включить прибор.
- Г. Сделать серию из 4–6 вдохов-выдохов и отдохнуть 20–30 минут. Отсанировать оставшуюся мокроту.
- Д. Увеличить давление до переносимого максимума.

Респираторная терапия при СМА 1-го типа

Во многих странах врачи предоставляют родителям детей со СМА 1-го типа максимально полную информацию о заболевании и возможность выбрать один из трех подходов к лечению ребенка (рис. 2):

1. “Не мешать природе”, т. е. предоставлять помощь исключительно в виде поддерживающей терапии, не прибегая к механической вентиляции. 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 1а и 1б и не меняет естественного течения болезни [3].
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.

Очень важно, чтобы врачи, ведущие пациентов со СМА, смогли довести до сведения родителей эти три подхода и позволили семье, в которой растет больной ребенок, выбрать наилучший для них вариант.

Кажется, что усилия и жертвы, на которые идут родители ради продления жизни своих детей, – неоправданно велики, однако родители, ухаживающие за детьми со СМА, оценивают качество жизни детей гораздо выше, чем медики. Также, несмотря на то, 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 [9].

Принятие решения на любом этапе – начале, прекращении или модификации респираторной терапии – у пациентов со СМА является краеугольным камнем и находится на пересечении медицинской практики, психологии и гуманистического подхода. Практически в каждом случае требуется использование протокола Shared-decision making. При этом необходимо учитывать, что у детей со СМА не наблюдается отклонений в уровне умственного развития!

Принятие решения необходимо не позднее 3-х месяцев после постановки диагноза СМА с определением типа/подтипа заболевания, особенно при СМА 1 типа. Вести пациента должна многопрофильная команда (педиатр, генетик, физиотерапевт, анестезиолог, респираторный терапевт, врач семейной медицины, психолог, администратор), которая в комплексе может объяснить ситуацию и выслушать родителей ребенка со СМА.

Медики должны объяснить все плюсы и минусы инвазивной, неинвазивной вентиляции и трахеостомии, представляя информацию на простом языке, без медицинских терминов, непредвзято, демонстрируя наглядную схему.

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 использования механического откашли-

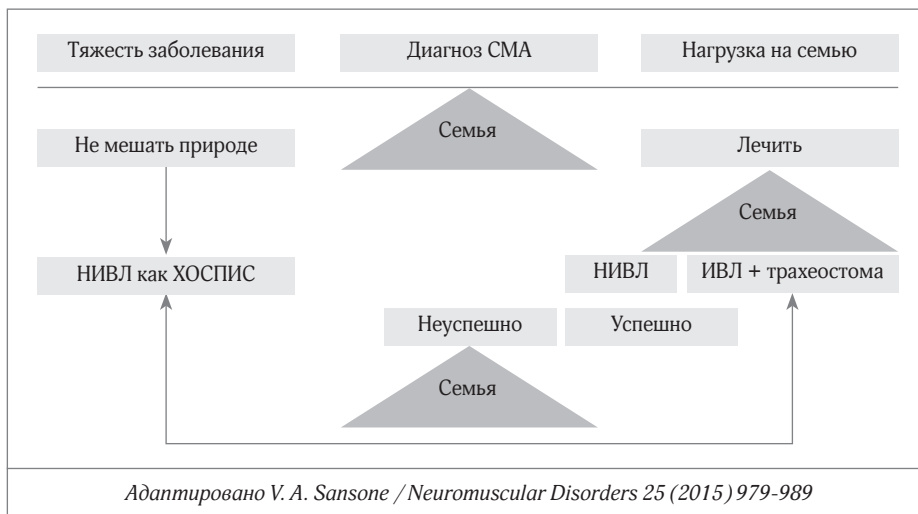


Рис. 2. Стратегия РТ в зависимости от типа нарушения дыхания

вателя, существует 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 [3].

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.

Медикам следует учитывать, что пациенты в случае развития сопутствующих респираторных инфекций при необходимости будут интубированы с последующей экстубацией по протоколу [16]. При необходимости повторной интубации трахеи может рассматриваться трахеостомия как оптимальное решение. При отказе семьи следует предложить НИВЛ и механический откашливатель. Однако в таком случае необходимо будет прийти к договоренности с родителями, что если эта стратегия не поможет, повторная интубация проводиться 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 [17].

НИВЛ может использоваться как для контроля симптомов и помощи в домашних условиях (НИВЛ с низкой разницей давлений), так и фактически для продления жизни (НИВЛ с высокой разницей давлений).

Превентивная респираторная поддержка пациентов: 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 [7–8].

Респираторная терапия при СМА 2-го типа

Респираторная поддержка пациентов со СМА 2-го типа необходима для обеспечения качества и продления их жизни [10]. При нарушении дыхания во сне следует применять неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ), а при снижении продуктивности кашля – использовать вспо-

могательные техники откашливания [3–9]. Согласно Айус [11] 38% из 100 пациентов со СМА 2-го типа потребовалась НИВЛ, а 15% была проведена трахеостомия. По данным Wallgren-Pettersson С., [4] 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 [13].

Прогнозировать и своевременно диагностировать рестриктивную ДН позволяет определение ФЖЕЛ: при 20–30% от нормы отмечается высокий риск легочных осложнений. При пиковой скорости кашля (ПСК) < 270 л/мин значительно снижается способность дренировать дыхательные пути. Дети особенно подвержены риску развития дыхательной недостаточности при вирусных инфекциях дыхательных путей.

Для превенции нейрокогнитивных и кардиальных нарушений необходима своевременная диагностика ночной гипоксемии и гиперкапнии. При этом корреляция функции легких и эффективности дыхательной мускулатуры в дневное время слабо соотносятся с ночной гипоксемией и гиперкапнией; Bersanini et al. [14] выявили, что это усиливает необходимость регулярной оценки дыхательной функции в ночное время. Ночная пульсоксиметрия – наиболее эффективный метод мониторинга ночной гиповентиляции и обструктивного апноэ сна (ОАС) у пациентов со СМА 2-го типа. Желателен чрескожный мониторинг PCO_2 ($TcPCO_2$).

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

SMA family registry data

		SMA I n = 85	SMA II n = 202	SMA III n = 135
Number of patients receiving ventilatory support		58 (68.2%)	55 (27.2%)	7 (5%)
Time dependent on ventilation	Nocturnal	28 (33%)	48 (24%)	7 (5%)
Method of ventilatory support	24 h a day	3 (3.5%)	4 (2%)	0
Number of patients with gastric tube	Mask	31 (36.5%)	52 (26%)	7 (5%)
	Tracheostomy	27 (32%)	3 (1.5%)	0
		40 (47%)	8 (4%)	0

V. A. Saasone et al. / *Neuromuscular Disorders* 25 (2015) 979–989

Показания для НИВЛ у СМА-пациентов 2 типа (адаптировано из Руководства по респираторной терапии) [3]

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	$PaCO_2 > 50$ мм рт. ст. более 25 % от общего времени сна Обструктивное апноэ сна у детей: А. Есть храп, затрудненное, парадоксальное или обструктивное дыхание во время сна, сонливость, гиперактивность, поведенческие проблемы либо проблемы в обучении. Б. На полисомнографии одно или несколько обструктивных апноэ, смешанные апноэ или гипопноэ в течение часа сна, или как минимум 25 % общего времени сна с гиперкапнией ($PaCO_2 > 50$ мм рт. ст.) в сочетании с одним или более признаками: а) храп; б) выравнивание кривой инспираторного назального давления; г) парадоксальное торакоабдоминальное движение
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

лечение будет ограничено симптоматической терапией, направленной на сохранение наилучшего качества жизни. Также необходимо четко оговорить, что стратегия лечения может быть изменена в любое время.

Респираторная терапия при СМА 3 типа

У пациентов со СМА 3а также может развиваться патологическая утомляемость диафрагмы, быстрое поверхностное дыхание и гиповентиляция. Необходимо обследовать на предмет наличия обструктивного апноэ сна (ОАС) и на предмет проблем при приеме пищи и глотании и сколиоза. Пациенты со СМА 3б и СМА 4 не имеют проблем с дыхательной функцией в состоянии покоя, поэтому им следует проводить оценку при нагрузке.

В исследовании *Ioos et al.* включены 12 пациентов со СМА 3-го типа. Из них 4 (33%) нуждались в респираторной поддержке, в частности, в периодической гиперинсуффляции (ИВЛ с перемежающимся положительным давлением, IPPV)[11].

Нарушение дыхания во сне: согласно полученным данным, у пациентов со СМА 3-го типа чаще наблюдается ОАС, CPAP-терапия является достаточно эффективной [15].

Респираторная терапия у больных СМА, переносящих ОРВИ / пневмонию

До интубации трахеи каждые 2–4 часа, либо чаще при наличии обильного секрета:

1. Поворачивать пациента с боку на бок или на спину.
2. Использовать откашливатель (по схеме).
3. Санировать ВДП (избегая, по возможности, глубокой санации).
4. При ателектазировании (рентген) – либо интубация трахеи, либо НИВЛ в режиме (BiPAP) (IPAP 16...20 EPAP 4...8) в комбинации очисткой ВДП.
5. Следует избегать инсуффляции кислорода без BiPAP, так как это приведет к ослаблению дыхательных усилий, ателектазу и пониженному выделению углекислого газа. Если развивается тяжелая одышка, тахикардия 10–20 % выше исходной, интубацию лучше выполнить упреждающим образом.
6. Нужно быть готовым к интубации, потому что такие пациенты имеют повышенную предрасположенность к появлению вагального синдрома (брадикардия) в ответ на стресс, который может быть быстро обратимым при прекращении действия вызвавших его факторов и при немедленной подаче кислорода через маску или без нее.

Экстубация пациента со СМА

1. Афебрильный.
2. Не требует дополнительного кислорода.
3. Рентген грудной клетки показывает отсутствие ателектаза либо инфильтратов.
4. Прием седативных прекращен 24 часа назад.
5. Необходимость в отсосе мокроты из дыхательных путей близка к границе нормы.

6. Экстубировать с переводом на НИВЛ (без или с минимальным O_2), в режиме ViPAP (IPAP 12...20 см вод. ст., EPAP 3...6 см вод. ст.); если частота спонтанного дыхания низкая, то режим спонтанного синхронизированного дыхания (Spontaneous/Timed) с гарантированной минимальной частотой дыхания (backup gate).
7. Данные оксиметрии в качестве feedback.

Вакцинация

Детям со СМА старше 6 месяцев должна быть предложена ежегодная инактивированная вакцина против гриппа; младше 2 лет – должна быть предложена одна доза 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины; 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].

Детям до двух лет должна проводиться иммунопрофилактика препаратом Паливизумаб для предупреждения респираторно-синцитиальной 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].

Мониторинг

Измерение дневных газов крови. Дневная гиперкапния указывает на гиповентиляцию как во время бодрствования, так и в ночное время.

Окси- и капнометрия – нет рандомизированных исследований, однако есть корреляция гиперкапнии и десатурации кислорода.

Полисомнография не является универсальным исследованием, однако в режиме титрационной ночи может быть полезной при начале НИВЛ.

Нутритивная поддержка

1. Самостоятельные кормления прекращают в связи с повышенным риском аспирации на тот случай, если потребуются экстренная интубация.
2. Если пауза более шести часов – назоеональный зонд с использованием элементарной или легкоусвояемой смеси, содержащей протеин.
3. Если интубация неизбежна, а риск аспирации высок, то на время паузы – парентеральное питание, состоящее из глюкозы 10–15 % и аминокислот из расчета 1,5 г/кг массы тела/сут) с витаминами и электролитами.

Обсуждение

Неинвазивная вентиляция легких представляет собой хорошую альтернативу трахеостомии и инвазивной вентиляции и способствует нормальному развитию речи. Более комфортна и адаптирована к социальной жизни пациента. При условии хорошей переносимости интерфейса хорошо выражен комплаенс терапии, что проявляется в купировании симптомов гиповентиляции и гиперкапнии. Предотвращается долговременная деформация грудной клетки. Комбинация с механическим откашливателем

позволяет значимо улучшить качество жизни, уменьшить частоту инфекционных обострений, интубаций, а также увеличить частоту безопасных экстубаций, что позволяет рекомендовать использование данной стратегии респираторной поддержки при оказании медицинской помощи СМА-пациентам.

Выводы

1. Лечение СМА-пациентов, в особенности респираторная терапия, в Украине остается насущной медицинской и социальной проблемой.
2. Использование единого подхода к проведению респираторной терапии может улучшить качество жизни как СМА-пациентов, так и их семей
3. Популяризация современных методик респираторной терапии позволит улучшить качество медицинской помощи и сократит сроки пребывания данной категории пациентов в отделениях ИТ.

Литература

1. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. Natural history of denervation in SMA: Relation to age, SMN2 copy number, and function. *Annals of Neurology* [Internet]. Wiley; 2005;57(5):704–12. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.20473>
2. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfis EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72 400 specimens. *European Journal of Human Genetics* [Internet]. Springer Nature; 2011 Aug 3;20(1):27–32. Available from: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.134>
3. Sansone VA, Racca F, Ottonello G, Vianello A, Berardinelli A, Crescimanno G, et al. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Neuromuscular Disorders [Internet]. Elsevier BV; 2015 Dec;25(12):979–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.09.009>
4. Wanke T, Toifl K, Merkle M, Formanek D, Lahrmann H, Zwick H. Inspiratory Muscle Training in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *Chest* [Internet]. Elsevier BV; 1994 Feb;105(2):475–82. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.105.2.475>
5. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2001 Oct 9;57(7):1290–5. Available from: <https://doi.org/10.1212/wnl.57.7.1290>
6. Vianello A, Corrado A, Arcaro G, Gallan F, Ori C, Minuzzo M, et al. Mechanical Insufflation-Exsufflation Improves Outcomes for Neuromuscular Disease Patients with Respiratory Tract Infections. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005 Feb;84(2):83–8. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.phm.0000151941.97266.96>
7. Chung BHY. Spinal Muscular Atrophy: Survival Pattern and Functional Status. *PEDIATRICS* [Internet]. American Academy of Pediatrics (AAP); 2004 Nov 1;114(5):e548–e553. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0668>
8. Bach JR, Gupta K, Reyna M, Hon A. Spinal Muscular Atrophy Type 1: Prolongation of Survival by Noninvasive Respiratory Aids. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology* [Internet]. Mary Ann Liebert Inc; 2009 Dec;22(4):151–62. Available from: <https://doi.org/10.1089/pai.2009.0002>
9. Bach JR, Vega J, Majors J, Friedman A. Spinal Muscular Atrophy Type 1 Quality of Life. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2003 Feb;82(2):137–42. Available from: <https://doi.org/10.1097/00002060-200302000-00009>
10. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Child Neurology* [Internet]. SAGE Publications; 2007 Aug;22(8):1027–49. Available from: <https://doi.org/10.1177/0883073807305788>
11. loos C, Leclair-Richard D, Mrad S, Barois A, Estournet-Mathiaud B. Respiratory Capacity Course in Patients With Infantile Spinal Muscular Atrophy. *Chest* [Internet]. Elsevier BV; 2004 Sep;126(3):831–7. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.126.3.831>
12. Wallgren-Pettersson C, Bushby K, Mellies U, Simonds A. 117th ENMC Workshop: Ventilatory Support in Congenital Neuromuscular Disorders – Congenital Myopathies, Congenital Muscular Dystrophies, Congenital My-

- otonic Dystrophy and SMA (II) 4–6 April 2003, Naarden, The Netherlands. Neuromuscular Disorders [Internet]. Elsevier BV; 2004 Jan;14(1):56–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2003.09.003>
13. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. The Lancet Neurology [Internet]. Elsevier BV; 2012 May;11(5):443–52. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70061-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70061-3)
 14. Bersanini C, Khirani S, Ramirez A, Lofaso F, Aubertin G, Beydon N, et al. Nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children with neuromuscular disorders. European Respiratory Journal [Internet]. European Respiratory Society (ERS); 2011 Dec 1;39(5):1206–12. Available from: <https://doi.org/10.1183/09031936.00087511>
 15. Puruckharr M, Mehta JB, Girish MR, Byrd RP, Roy TM. Severe Obstructive Sleep Apnea in a Patient With Spinal Muscle Atrophy. Chest [Internet]. Elsevier BV; 2004 Nov;126(5):1705–7. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.126.5.1705>
 16. Bach JR, Saltstein K, Sinquee D, Weaver B, Komaroff E. Long-term survival in Werdnig–Hoffmann disease // Am J Phys Med Rehabil 2007; 86(5): 339–45.
 17. Bach JR, Saltstein K, Sinquee D, Weaver B, Komaroff E. Long-Term Survival in Werdnig–Hoffmann Disease. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2007 May;86(5):339–45. Available from: <https://doi.org/10.1097/phm.0b013e31804a8505>
 18. Ward S. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. Thorax [Internet]. BMJ; 2005 Dec 1;60(12):1019–24. Available from: <https://doi.org/10.1136/thx.2004.037424>
 19. Hull J, Anipravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. Thorax [Internet]. BMJ; 2012 Jun 22;67(Suppl 1):i1–i40. Available from: <https://doi.org/10.1136/thorax-jnl-2012-201964>
 20. Vlodavets DV, Kharlamov DA, Artemeva SB, Belousova ED. Federalnye klinicheskie rekomendatsii protokoly po diagnostike i lecheniiu spinalnykh myshechnykh atrofii u detei (Federal clinical guidelines (protocols) for the diagnosis and treatment of spinal muscular atrophy in children). 2013; Available from: https://mz19.ru/upload/iblock/f0d/sma_0.doc (In Russian)
 21. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. Journal of Child Neurology [Internet]. SAGE Publications; 2007 Aug;22(8):1027–49. Available from: <https://doi.org/10.1177/0883073807305788>
 22. Simakhodskii AS, Tkachenko A. KHronicheskie progressivnyushchie zabolovaniia u detei trebuiushchie priiniatia mediko-sotsialnykh reshenii (Chronic progressive diseases in children demanding medical and social decisions). Available from: <https://dzhmao.ru/info/FilesDownload/126833-126879.pdf> (In Russian)

Огляд респіраторної терапії у пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією

Артемченко В. Ю., Плотна О. В.

Медичний Центр “МЕДИКАП”, Одеса

Метою цієї статті було систематизувати наявні літературні дані та представити загальні рекомендації щодо респіраторної терапії у пацієнтів зі спінально-м'язовою атрофією. Спінально-м'язова атрофія (СМА) – це важке нейро-м'язове захворювання з аутосомно-рецесивним успадкуванням з дегенерацією альфа-моторних нейронів у передніх рогах спинного мозку, що призводить до прогресуючої проксимальної м'язової слабкості та паралічу. Гени SMN 1–2 потенційно кодують ідентичні білки, хоча більшість транскриптів генів SMN1 є повнорозмірними, тоді як більшість транскриптів генів SMN2 не містять 7-ї екзон. Тому ген SMN2 лише частково функціональний, і у пацієнтів зі СМА (СМА-пацієнти) виробляється мало повноцінного білка SMN. При цьому число копій SMN2 не може вважатися точним прогностичним фактором для будь-якого певного пацієнта. Основними причинами летальності та погіршенням якості життя є розвиток вторинної дихальної недостатності.

Тип 1 (a, b, c) – найтяжчий: ранній початок і відсутність рухових здібностей, зазвичай пацієнти з захворюванням даного типу досягають не більше ніж до 2-х років.

Тип 2 – проміжний тип, характеризується пізнішим початком, пацієнт може приймати сидяче положення; пацієнт може досягти дорослого віку.

Тип 3 – найм'якша форма, проявляється у віці від 1 року, пацієнт може ходити і стояти. Прогноз сприятливіший.

Тип 4 – “доросла форма”, проявляється у віці від 10 до 20 років або від 20 до 30 років і має сприятливий прогноз.

Основними причинами дихальної недостатності у пацієнтів з нейро-м'язовими захворюваннями є слабкість дихальних м'язів, непродуктивний кашель та порушення дихання у сні. Слабкість дихальних м'язів визначається як неспроможність дихальних м'язів, що знаходяться в стані спокою, створити нормальний рівень тиску і швидкості потоку повітря при вході і виході. Слабкість зустрічається часто. Пацієнти з нейро-м'язовими захворюваннями мають апное уві сні, особливо в REM-фазі сну, при цьому найчастішою формою такого порушення є гіповентиляція. З часом гіповентиляція у ві сні може набувати більш тривалого характеру, що призводить до розвитку важкої форми гіпоксії, підвищення рівня вуглекислого газу в крові та пригнічення активності дихального центру. В результаті проведеного огляду літературних даних запропонована стратегія респіраторної підтримки у СМА-пацієнтів.

Ключові слова: спінальна м'язова атрофія, респіраторна підтримка, неінвазивна вентиляція легень, гіповентиляція.

Review of respiratory therapies in patients with spinal muscular atrophy

Artemenko V. Yu., Plotna E. V.

Medical Center MEDICAP, Odessa

The purpose of this article was to systematize available literary data and to provide general recommendations for respiratory therapy in patients with spinal muscular atrophy. Spinal muscular atrophy (SMA) is a severe neuromuscular disease with autosomal recessive inheritance with degeneration of alpha motor neurons in the anterior horns of the spinal cord, leading to progressive proximal muscle weakness and paralysis. SMN 1–2 genes potentially encode identical proteins, although most of the transcripts of the SMN1 genes are half-sized, whereas most transcripts of the SMN2 genes do not contain the seventh exon. Therefore, the SMN2 gene is only partially functional, and a low-level SMN protein is produced in SMA patients. Moreover, the number of copies of the SMN2 can not be considered an exact predictive factor for any particular patient. The main causes of mortality and deterioration in the quality of life are the development of secondary respiratory failure.

Type 1 (a, b, c) is the heaviest: early onset and lack of motor abilities, usually patients with a disease of this type survive no more than 2 years.

Type 2 – an intermediate type characterized by a later onset, the patient may take a sedentary position, survival may reach the adult height.

Type 3 is the softest form that manifests itself at the age of 1 year, the patient can walk and stand. The forecast is more favorable.

Type 4 “adult form” manifests itself at the age from 10 to 20 or from 20 to 30 years and has a favorable outlook.

The main causes of respiratory failure in patients with neuromuscular diseases are weakness of the respiratory muscles, unproductive cough and sleep disturbances. The weakness of the respiratory muscles, defined as the inability of resting respiratory muscles in the state of rest to create a normal level of pressure and air flow velocity when entering and exhaling, is common. Patients with neuromuscular diseases are susceptible to sleep disruption, especially in the REM sleep phase, with the most frequent form of this disorder being hypoventilation. Over time, hypoventilation in a dream can become more prolonged, resulting in the development of a severe form of hypoxia, an increase in the level of carbon dioxide in the blood and the suppression of the activity of the respiratory center. Thus, as a result of the review of literary data, a strategy of respiratory support in patients with CMA was proposed.

Key words: spinal muscular atrophy, respiratory support, non-invasive ventilation, hypoventilation.