

Функциональное состояние респираторной системы при проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q: от естественной истории течения заболевания к эре патогенетической терапии. Проблемы и ожидания

С.Е. Растегина¹, Д.В. Влодавец^{1,2}, Ю.Л. Мизерницкий¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

The functional state of the respiratory system of the patients with proximal spinal muscular atrophy 5q: from the natural history of the disease to the era of pathogenetic therapy. Problems and expectations

S.E. Rastegina¹, D.V. Vlodavets^{1,2}, Yu. L. Mizernitskiy¹

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q — аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга. Заболевание вызвано отсутствием полноценного функционального белка SMN из-за гомозиготной делеции экзона 7 в гене *SMN1*. Долгое время спинальная мышечная атрофия была ведущей генетической причиной младенческой смертности. С внедрением современных патогенетических методов лечения, модифицирующих течение заболевания, повышаются продолжительность и качество жизни пациентов, «стираются границы» между типами спинальной мышечной атрофии, формируются новые фенотипы. В связи с этим меняются подходы к ведению пациентов, в том числе подходы к оценке и коррекции респираторных нарушений. Проведены обзор доступной медицинской литературы и анализ клинических исследований по спинальной мышечной атрофии при естественном течении заболевания и в случае применения патогенетических препаратов с упором на состояние респираторной системы.

Ключевые слова: дети, проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q, респираторная поддержка, неинвазивная искусственная вентиляция легких, шкала оценки GSR, нутритивная поддержка.

Для цитирования: Растегина С.Е., Влодавец Д.В., Мизерницкий Ю.Л. Функциональное состояние респираторной системы при проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q: от естественной истории течения заболевания к эре патогенетической терапии. Проблемы и ожидания. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(4): 16–30. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-16-30

Proximal spinal muscular atrophy 5q is an autosomal recessive neuromuscular disease. This disorder is characterized by progressive symptoms of flaccid paralysis and muscular atrophy due to degeneration of α -motor neurons in the anterior horns of the spinal cord. The disease is caused by the lack of a fully functional SMN protein due to homozygous deletion of exon 7 in the *SMN1* gene. For a long time, spinal muscular atrophy was the leading genetic cause of infant mortality. With the introduction of modern pathogenetic treatment methods that modify the disease, the duration and quality of life of patients increases, and a “blurring of boundaries” between types of spinal muscular atrophy and the formation of new phenotypes happens. In this regard, approaches to patient management, including approaches to the assessment and correction of respiratory disorders, are changing. The review of the available medical literature was conducted. The clinical studies on spinal muscular atrophy in the natural course of the disease and with the use of pathogenetic drugs were analyzed, as well as the data on the state of the respiratory system of the patients.

Key words: children, proximal spinal muscular atrophy 5q, respiratory support, non-invasive ventilation, GSR rating scale, nutritional support.

For citation: Rastegina S.E., Vlodavets D.V., Mizernitskiy Yu.L. The functional state of the respiratory system of the patients with proximal spinal muscular atrophy 5q: from the natural history of the disease to the era of pathogenetic therapy. Problems and expectations. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(4): 16–30 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-16-30

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q — тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся

прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Растегина Светлана Евгеньевна — мл. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3646-7062
 Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., засл. работник здравоохранения Российской Федерации, зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718

Влодавец Дмитрий Владимирович — к.м.н., рук. детского нервно-мышечного центра, вед. науч. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2635-2752
 127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Распространенность спинальной мышечной атрофии составляет 1 на 6000–10 000 новорожденных [1].

Спинальная мышечная атрофия представляет собой заболевание, вызванное гомозиготной делецией или мутацией в гене *SMN1* и сохранением одной или нескольких копий почти идентичного гена *SMN2*. Он также кодирует белок SMN, но отличается от *SMN1* заменой нуклеотидов, которая приводит к исключению экзона 7 примерно в 90% транскриптов и продукции нефункционирующего укороченного белка, который быстро деградирует. Таким образом, происходит снижение экспрессии полноразмерного белка SMN как в двигательных мотонейронах, так и во всех клетках организма, что приводит к развитию клинических симптомов заболевания. При этом количество копий гена *SMN2* служит основным модифицирующим заболеванием фактором и обратно пропорционально клинической тяжести течения заболевания [2].

При естественном течении подтипы спинальной мышечной атрофии классифицировались от 0 до 4 в зависимости от возраста начала заболевания, тяжести течения и максимально достигнутых двигательных возможностей [1, 3] (табл. 1). При спинальной мышечной атрофии 4-го типа заболевание манифестирует во взрослом возрасте, отмечается самая легкая форма заболевания. В последнее время наблюдается тенденция классифицировать пациентов со спинальной мышечной атрофией по их функциональным возможностям: лежачий, сидячий или ходячий пациент [3].

Цель обзора литературы: оценка состояния респираторной системы у пациентов со спинальной мышечной атрофией, получающих патогенетическую терапию, и сравнение результатов с данными, полученными у пациентов со спинальной мышечной атрофией при естественном течении заболевания.

Источниками данных для обзора литературы послужили материалы научных исследований и систематических обзоров, опубликованные в базе данных Pubmed, а также материалы, представленные в клинических рекомендациях МЗ РФ по спинальной мышечной атрофии и руководствах по респираторной поддержке пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Участниками данного систематического обзора стали пациенты детского возраста со спинальной мышечной атрофией.

При всех типах спинальной мышечной атрофии при естественном ее течении вследствие дегенерации двигательных мотонейронов передних рогов спинного мозга в патологический процесс атрофии мышечных волокон вовлекаются основные группы мышц, участвующих в акте дыхания. При этом механизм нарушения дыхания и степень поражения могут различаться в зависимости от типа спинальной мышечной атрофии, стадии заболевания, наличия или отсутствия патогенетической терапии.

У пациентов со спинальной мышечной атрофией выражена слабость межреберных мышц, обеспечивающих выдох, что приводит к развитию альвеолярной гиповентиляции с формированием гиперкапнии и неэффективности кашлевого толчка. Это обуславливает застой легочного секрета и возникновение рецидивирующих инфекций респираторного тракта, быстрое прогрессирование дыхательной недостаточности. Гиповентиляция, обусловленная нарушением дыхания, первоначально развивается в период сна, что нередко приводит к развитию апноэ, но позднее может появляться и в дневное время [1, 4, 5].

На дыхательную функцию у пациентов со спинальной мышечной атрофией также влияют прогрессирование сколиоза, усиление деформации позвоночника и вторичная деформация грудной клетки. У всех детей со спинальной мышечной атрофией 1-го и 2-го типов при естественном течении заболевания из-за мышечной слабости развивается сколиоз, что приводит к смещению органов грудной клетки и диафрагмы, снижению растяжимости грудной клетки, а также происходит значительное уменьшение жизненной емкости легких за счет их асимметричного воздушного наполнения и деформации. У детей с рано появившейся сколиотической деформацией может развиваться гипоплазия легких. При сколиозе увеличивается объем физиологического мертвого пространства, что приводит к возрастанию энергозатрат пациента со спинальной мышечной атрофией при дыхании, а снижение отношения жизненной емкости легких к объему мертвого пространства увеличивает риск задержки в организме углекислого газа (гиперкапнии) [6].

У пациентов со спинальной мышечной атрофией также часто поражаются ядра, расположенные в продолговатом мозге, отвечающие за работу бульбарных мышц, что приводит к нарушению акта глотания. Трудности с глотанием могут проявиться в раннем грудном возрасте, их частота увеличивается по мере нарастания мышечной слабости, что приводит как к недостаточному объему питания с формированием белково-энергетической недостаточности, так и к аспирационным нарушениям. Хронический аспирационный синдром, характерный для многих пациентов со спинальной мышечной атрофией, обусловлен нарушением деятельности мышц глотки и гортани в сочетании с непродуктивностью кашля, что ведет к обструкции и воспалению дыхательных путей и нарастанию рестриктивных нарушений. Повторяющиеся аспирации приводят к рецидивирующим пневмониям, формированию бронхоэктазов и фиброза легочной ткани [6].

При естественном течении заболевания у пациентов со спинальной мышечной атрофией 1-го типа дыхательная недостаточность развивается на первом году жизни, а у пациентов со спинальной мышечной атрофией 2-го типа — на втором-третьем годах как осложнение по мере прогрессирования основного заболевания с нарастанием сколиоза позвоночника

и вторичной деформации грудной клетки или на фоне инфекции нижних дыхательных путей. У пациентов со спинальной мышечной атрофией 3-го типа, как правило, проблем с дыханием нет, но дыхательная недостаточность может развиться на фоне присоединения острых респираторных инфекций. Нарушения дыхания — основная причина возникновения осложнений и смертности у пациентов со спинальной мышечной атрофией 1-го и 2-го типов; кроме того, они также могут развиваться у отдельных пациентов со спинальной мышечной атрофией 3-го типа [1, 4, 5].

Долгое время спинальная мышечная атрофия 1-го типа была ведущей генетической причиной младенческой смертности. Многим пациентам даже не успевали установить и генетически подтвердить диагноз. Они нуждались в паллиативной помощи уже на первом году жизни [7]. Незадолго до появления современных патогенетических методов лечения, модифицирующих заболевание, было инициировано несколько клинических исследований естественного течения разных типов спинальной мышечной атрофии (табл. 2).

В исследование PNCR, проведенное в трех центрах в США, были включены 34 пациента со спинальной мышечной атрофией 1-го типа, которые находились под наблюдением в течение 36 мес; 50% включенных пациентов завершили по крайней мере 12-месячное наблюдение. Средний возраст смерти или достижения потребности в постоянной вентиляции легких (определяемой как потребность в неинвазивной вентиляции легких не менее 16 ч в день в течение не менее 14 дней) у младенцев с двумя копиями гена *SMN2* ($n=23$) составил 10,5 мес. Для детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа средний возраст начала нутритивной поддержки (установка назогастрального зонда или гастростомы) составил 8 мес, а вентиляции легких неинвазивным путем или через трахеостому — 11 мес. Все пациенты в возрасте старше 12 мес на исходном уровне нуждались в нутритивной поддержке или одновременной нутритивной и респираторной поддержке [8, 9].

В клиническое исследование NeuroNEXT были включены 26 детей младше 6 мес с генетически подтвержденным диагнозом спинальной мышеч-

Таблица 1. Клиническая классификация спинальной мышечной атрофии (СМА) при естественном течении заболевания
Table 1. Clinical classification of spinal muscular atrophy in the natural history of the disease

Тип СМА	Возраст дебюта	Ожидаемая продолжительность жизни	Двигательные навыки
СМА 0	Внутриутробно	До 6 мес	Нет
СМА 1 (OMIM#253300)	До 6 мес	До 2 лет	Неспособность держать голову, переворачиваться, сидеть без поддержки
СМА 2 (OMIM#253550)	6–18 мес	70% доживают до 25 лет	Способность сидеть без поддержки
СМА 3 (OMIM#253400)	Старше 18 мес	10–40 лет после манифестации	Способность стоять и ходить без поддержки

Таблица 2. Исследования естественного течения спинальной мышечной атрофии (СМА)
Table 2. Natural history studies of spinal muscular atrophy

Исследование	Тип СМА	Годы	Страна
Ретроспективное многоцентровое исследование, выполненное путем сбора данных из различных существующих крупных многоцентровых баз данных (PNCR, Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network, англ. — Сеть клинических исследований детской нервно-мышечной системы) [8, 9]	1-й	2010–2014	США и Италия
Длительное многоцентровое проспективное исследование естественного течения болезни, выполненное в сети NeuroNEXT (NeuroNEXT, The National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials, англ. — Национальная сеть передового опыта в области клинических испытаний в области неврологии) [10]	1-й	2010–2012	США
Anchovy – глобальное многоцентровое, обзорное исследование, целью которого было описание естественного течения СМА 1-го типа в различных странах мира [4]	1-й	2008–2017	Бельгия, Бразилия, Италия, Китай, Польша, Россия, США, Турция, Франция, Хорватия, Япония
NatHis-SMA (NatHis-SMA, Natural History Spinal Muscular Atrophy, англ. — Естественная история спинальной мышечной атрофии) — наблюдательное исследование, в ходе которого исследователи проводили описание естественного течения СМА 2-го и 3-го типов у пациентов в течение 24 мес [11]	2-й и 3-й	2015–2018	Бельгия, Франция, Германия

ной атрофии (20 пациентов с 2 копиями гена *SMN2* и 6 пациентов с 3 или 4 копиями гена *SMN2*) и 27 детей из контрольной группы младше 6 мес. Исследование проводилось в течение первых 2 лет жизни пациентов. Конечная точка выживаемости определялась как средний возраст на момент смерти или необходимости в постоянной респираторной поддержке посредством эндотрахеальной интубации и составила у детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа с двумя копиями гена *SMN2* 8 мес. В группе пациентов со спинальной мышечной атрофией с 3 или 4 копиями гена *SMN2* один пациент скончался в возрасте до 9 мес жизни, а оставшиеся 5 пациентов данной группы дожили до 24-месячного периода окончания исследования. Из 20 младенцев со спинальной мышечной атрофией с 2 копиями гена *SMN2* во время включения в исследование 9 получали питание через гастростомическую трубку. Младенцы со спинальной мышечной атрофией, по сравнению с контрольной группой, быстро теряли двигательные функции к возрасту 6 мес и продолжали терять функции в течение первых 2 лет жизни [10].

В глобальном многоцентровом обзорном исследовании естественного течения спинальной мышечной атрофии 1-го типа в различных странах мира под названием ANCHOVY были проанализированы данные медицинских карт 60 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом. Средний возраст дебюта симптомов спинальной мышечной атрофии составил 1,6 мес (от 1 до 3 мес). Первичной конечной точкой в данном исследовании было выбрано время до наступления смерти и/или зависимости от постоянной вентиляции легких (постоянная вентиляция легких определялась как необходимость в неинвазивной вентиляции легких в течение 16 ч и более в день более 21 дня подряд, или интубация более 21 дня подряд, или необходимость в трахеостомии). Вторичными конечными точками было определение времени начала респираторной (6,9 мес) и нутритивной (8,8 мес) поддержки. Из 25 живых пациентов в нутритивной поддержке в возрасте 12 мес нуждались 19 (76%). Средний возраст наступления смерти или постоянной вентиляции составил 7,3 (5,9–10,5) мес. Ни один пациент не мог сидеть без поддержки или достичь таких моторных навыков, как ползание, стояние или ходьба [3].

Результаты представленных исследований по естественному течению спинальной мышечной атрофии 1-го типа хорошо согласуются между собой. Ни один пациент со спинальной мышечной атрофией 1-го типа при естественном течении заболевания не мог сидеть без поддержки, ползать, стоять или ходить. Хотя существуют некоторые различия в определении подходов к нутритивной и респираторной поддержке между исследованиями, время наступления зависимости для пациентов со спинальной мышечной атрофией от их проведения было одинаковым [3, 8–10].

В отличие от спинальной мышечной атрофии 1-го типа пациенты со спинальной мышечной атрофией 2-го и 3-го типов прогрессируют медленнее. В 2020 г. М. Annoussamy и соавт. [11] было опубликовано двухлетнее наблюдательное исследование NatHis-SMA, в ходе которого исследователи проводили описание естественного течения у пациентов со спинальной мышечной атрофией 2-го и 3-го типов с оценкой по респираторной функции и двигательным шкалам. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от типа спинальной мышечной атрофии и статуса: 2-го типа с функциональным статусом лежачие, 2-го типа сидячие, 3-го типа сидячие и 3-го типа ходячие. При проведении разных легочных функциональных тестов исследователи определили, что наиболее подходящей оценкой легочной функции у пациентов со спинальной мышечной атрофией является определение форсированной жизненной емкости легких. Однако клинически значимых изменений форсированной жизненной емкости легких в течение 24 мес не наблюдалось. По мнению авторов, возможно, причиной служил малый размер выборки, а также то, что многие пациенты со спинальной мышечной атрофией прекратили исследование между 12 и 24 мес из-за появления доступной патогенетической терапии.

Открытие молекулярно-генетических механизмов и возможность создавать точные модели животных со спинальной мышечной атрофией привели к разработке генной и генозаместительной терапии, модифицирующей течение заболевания [2]. Первым препаратом, разработанным для лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией, был антисмысловый олигонуклеотид нусинерсен для интратекального введения. Нусинерсен изменяет сплайсинг с гена *SMN2* и способствует включению экзона 7 в мРНК, что приводит к экспрессии полноразмерного белка SMN [2, 12]. Препарат был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) в декабре 2016 г. и Европейским агентством лекарственных средств (European Medical Agency, EMA) в июне 2017 г. [2]. В августе 2019 г. препарат Нусинерсен был одобрен для применения в Российской Федерации [12]. В настоящее время в России для лечения спинальной мышечной атрофии одобрены еще два вида терапии, модифицирующие течение заболевания: однократная внутривенная генозаместительная терапия — онасемноген абепаровек и перорально вводимый модификатор сплайсинга пре-мРНК гена *SMN2* ридиплам [13, 14].

Опубликованы результаты применения трех одобренных патогенетических препаратов для лечения спинальной мышечной атрофии, в том числе результаты оценки респираторной функции при ведении активного длительного мониторинга. Большинство исследований продемонстрировали положительное влияние на общую мышечную силу по сравне-

нию с естественной историей течения заболевания, но результаты лечения легочных нарушений различались. Обычно для оценки эффективности препарата используют следующие показатели легочной функции: частоту возникновения дыхательной недостаточности и необходимость вентиляционной поддержки, бульбарную дисфункцию, необходимость в нутритивной поддержке и выживаемость без нежелательных событий. Наличие бульбарной дисфункции и необходимость в нутритивной поддержке важны потому, что они отражают риск аспирации и общую способность этих детей развиваться [15] (табл. 3).

Оценка влияния патогенетических препаратов на течение заболевания спинальной мышечной атрофии 1-го типа отражена в следующих клинических исследованиях: ENDEAR, STRIVE, FIREFISH.

В 2017 г. были опубликованы результаты применения препарата нусинерсен на основании данных исследования ENDEAR, которое проводилось в течение 13 мес. В этом исследовании принял уча-

стие 121 пациент со спинальной мышечной атрофией. Пациенты имели 2 копии гена *SMN2*, манифестация заболевания у них была отмечена в возрасте 6 мес или меньше, и у них отсутствовала гипоксемия. Первичной конечной точкой в исследовании были выбраны формирование двигательных навыков, а также выживаемость без респираторных осложнений, определяемая как время до наступления смерти и/или зависимости от постоянной вентиляции легких. Постоянная вентиляция легких определялась как необходимость в трахеостомии или неинвазивной вентиляции легких в течение 16 ч и более в день более 21 дня подряд в отсутствие острого обратимого события. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость и анализ выживаемости без респираторных осложнений [16].

Все пациенты были разделены на 2 группы, в одну из которых были включены 80 детей, получающих нусинерсен, а в другую — 41 пациент, не получающий данный препарат (группа контроля). По результатам

Таблица 3. Исследования течения спинальной мышечной атрофии (СМА) на фоне патогенетической терапии

Table 3. Studies of the course of spinal muscular atrophy during pathogenetic therapy

Исследования	Годы	Страна
СМА 1 типа		
ENDEAR Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности нусинерсена III фазы у детей грудного возраста со спинальной мышечной атрофией [16]	2014–2016	США, Австралия, Бельгия, Канада, Франция, Германия, Италия, Япония, Южная Корея, Испания, Швеция, Турция, Великобритания
STRIVE-US Одногрупповое открытое исследование III фазы применения онасемноген абепаровек с однократной дозой у пациентов со СМА с 1 или 2 копиями гена <i>SMN2</i> [17]	2017–2019	США
STRIVE-EU Многоцентровое одногрупповое открытое исследование III фазы применения онасемноген абепаровек с однократной дозой у пациентов со СМА с 1 или 2 копиями гена <i>SMN2</i> [18]	2018–2020	Италия, Великобритания, Франция, Бельгия
FIREFISH, Part 2 Открытое многоцентровое исследование, состоящее из двух частей, направленное на изучение безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности ридсиплама у детей со СМА 1-го типа [3, 19]	2018–2023	США, Бельгия, Бразилия, Китай, Хорватия, Франция, Италия, Япония, Польша, Россия, Саудовская Аравия, Сербия, Испания, Швейцария, Турция, Украина
СМА 2-го и 3-го типов		
CHERISH Рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы оценки клинической эффективности и безопасности препарата нусинерсен у пациентов с поздним началом СМА [20]	2014–2017	США, Канада, Франция, Германия, Гонконг, Италия, Япония, Южная Корея, Испания, Швеция
SUNFISH, Part 2 Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы эффективности и безопасности ридсиплама при СМА 2-го типа и неамбулаторной СМА 3-го типа [21]	2016–2020	США, Бельгия, Бразилия, Канада, Китай, Хорватия, Франция, Германия, Италия, Япония, Польша, Россия, Сербия, Испания, Турция, Великобритания
STRONG Открытое сравнительное исследование I фазы безопасности и переносимости препарата онасемноген абепаровек с возрастающей дозой у сидячих пациентов со СМА с 3 копиями гена <i>SMN2</i> [22]	2017–2021	США

исследования к моменту окончательного анализа 39% младенцев в группе нусинерсена и 68% в контрольной группе умерли или получали постоянную вспомогательную вентиляцию легких. Средний период до смерти или использования постоянной вспомогательной вентиляции составил 22,6 нед в контрольной группе и не был достигнут в группе нусинерсена. В целом риск смерти или использования постоянной вспомогательной вентиляции в группе нусинерсена был на 47% ниже, чем в контрольной группе. Вероятность бессобытийной выживаемости в группе нусинерсена была значительно выше, чем в контрольной группе, особенно среди младенцев, у которых продолжительность заболевания на момент скрининга не превышала медиану продолжительности 13,1 нед. К концу исследования умерло меньшее число пациентов в группе нусинерсена по сравнению с контрольной группой (16% против 39%). Таким образом, риск смерти в группе нусинерсена был на 63% ниже, чем в контрольной группе [16].

Исходя из данных исследования, 15% младенцев в группе нусинерсена и 8% в контрольной группе получали постоянную вспомогательную вентиляцию легких в возрасте 3 мес, а примерно 31 и 48% пациентов соответственно получали постоянную вспомогательную вентиляцию легких в 13-месячном возрасте. В целом 23% детей в группе нусинерсена и 32% в контрольной группе получали постоянную вспомогательную вентиляцию легких [16].

С 24 октября 2017 г. по 12 ноября 2019 г. было проведено исследование STRIVE-US (III фаза) однократного применения препарата Онасемноген абепарвовек на основании оценки данных 22 пациентов. В исследование были включены пациенты со спинальной мышечной атрофией 1-го типа младше 6 мес, имеющие 2 копии гена *SMN2*. Все пациенты соответствовали критериям включения: могли глотать жидкую пищу на исходном уровне и не нуждались в нутритивной поддержке или искусственной вентиляции легких. Средний возраст приема препарата Онасемноген абепарвовек составил 3,7 мес (SD=1,6 мес) [17].

Первичными конечными точками в исследовании были формирование двигательных навыков в виде самостоятельного сидения в течение 30 с или дольше в возрасте 18 мес и выживаемость в возрасте 14 мес. Выживаемость определялась как отсутствие летального исхода или постоянной вентиляции (трахеостомия или 16-часовая ежедневная неинвазивная вентиляционная поддержка в течение 14 дней в отсутствие острого обратимого заболевания или периперационной вентиляции). Вторичными конечными точками в данном исследовании были способность к нормальному развитию в возрасте 18 мес и зависимость от искусственной вентиляции легких в возрасте 18 мес. Способность к нормальному развитию — совокупная конечная точка, определяемая оценкой функции глотания, необходимости в нутритивной

поддержки и способностью в поддержании массы тела. Для достижения этой сложной конечной точки необходимо соблюдение всех трех критериев: способности глотать жидкости, кормления исключительно через рот и поддержания массы тела выше 3-го процентиля для соответствующего возраста и пола. Зависимость от вентиляционной поддержки определялась как отсутствие необходимости ежедневной вентиляции или использования аппарата искусственной вентиляции легких вне острого обратимого заболевания и периперационной вентиляции [17].

По результатам исследования 13 пациентов из 22 достигли первичной конечной точки в виде самостоятельного сидения в течение 30 с или дольше в возрасте 18 мес; 20 из 22 пациентов выжили и не нуждались в постоянной вентиляции легких в возрасте 14 мес. В возрасте 18 мес 18 пациентов не использовали респираторную поддержку (вторичная конечная точка). В целом 15 (68%) пациентов не использовали неинвазивную респираторную поддержку ни разу во время клинического исследования STRIVE, а 7 пациентов, использовавших неинвазивную вентиляцию легких во время исследования, прибегали к ней ранее [17].

У 9 пациентов сохранилась способность к нормальному развитию (вторичная конечная точка). У 14 (64%) сохранилась масса тела, соответствующая возрасту, через 18 мес. У 3 (14%) пациентов использовали нутритивную поддержку при кормлении в возрасте 18 мес или на момент выхода из исследования: двум пациентам была установлена гастростомическая трубка, а один получал питание через назогастральный зонд. Четыре пациента получали периодическую, временную нутритивную поддержку (в течение 6–91 дня) во время исследования, но в конце исследования не нуждались в поддержке питания. В целом 15 (68%) пациентов не нуждались в нутритивной поддержке ни на одном этапе исследования. У 12 (55%) пациентов в возрасте 18 мес при тестировании на способность глотать жидкости глотательная функция была в норме. Все 19 пациентов, прошедших формальный глотательный тест в конце исследования, питались перорально [17].

Исследование STRIVE-EU представляло собой многоцентровое однокрупное открытое исследование III фазы применения препарата Онасемноген абепарвовек с однократной дозой у пациентов со спинальной мышечной атрофией с 1 или 2 копиями гена *SMN2*. Это исследование проводилось в ряде стран Европы, в него были включены 33 пациента младше 6 мес на момент лечения (1 пациент был исключен, несмотря на завершение исследования, из-за приема препарата в возрасте 181 дня жизни). В исследование были включены пациенты, нуждавшиеся в неинвазивной вентиляции легких (продолжительностью менее 12 ч в день) или в нутритивной поддержке (которые были бы исключены из STRIVE-US). Потребность в неинвазивной вентиляции легких в течение 12 ч

или более ежедневно в течение 2 нед до введения дозы служила критерием исключения [18].

Средний возраст на момент приема препарата Онасемноген абепарвовек составлял 4,1 мес [3,0; 5,2]. На момент начала исследования у всех 33 пациентов были отмечены симптомы спинальной мышечной атрофии различной степени тяжести. Из 33 пациентов 9 (27%) находились на искусственной вентиляции легких и столько же (9/33; 27%) получали нутритивную поддержку. Из них 5 (15%) детей получали как респираторную, так и питательную поддержку [18].

Первичной конечной точкой в исследовании было выбрано достижение моторного навыка в виде самостоятельного сидения в течение как минимум 10 с при любом посещении до 18-месячного возраста. Вторичной конечной точкой была принята выживаемость без искусственной вентиляции легких, определяемая как отсутствие смерти или постоянной вентиляции легких в возрасте 14 мес. При этом постоянная вентиляция определялась как трахеостомия или необходимость 16-часовой или более ежедневной неинвазивной респираторной поддержки в течение 14 дней подряд или дольше в отсутствие острого обратимого заболевания (исключая периперационную вентиляцию). Кроме того, в данном исследовании оценивалась независимость от искусственной вентиляции легких и способность к нормальному развитию, которая определялась как достижение массы тела, превышающей 3-й перцентиль, независимость от нутритивной поддержки и наличие нормальной функции глотания (жидкие или очень жидкие продукты) в возрасте 18 мес [18].

Первичной конечной точки функционального самостоятельного сидения в течение как минимум 10 с при любом посещении до 18-месячного возраста достигли 14 (44%) из 32 пациентов. Сидеть чаще удавалось пациентам, которые не нуждались в искусственной вентиляции легких или кормлении на исходном уровне; аналогичные результаты получены в исследовании STRIVE-US [18].

Анализ вторичных исходов показал, что 31 (97%) пациент из 32 выжил без постоянной искусственной вентиляции легких через 14 мес. У пациентов наблюдалось улучшение дыхательной функции. Независимыми от ежедневной искусственной вентиляции легких (инвазивной или неинвазивной) в возрасте 18 мес остались 13 (39%) из 33 пациентов. Из 9 пациентов, которым требовалась неинвазивная вентиляция легких исходно, 7 требовалась поддержка в конце этого исследования, тогда как 2 не нуждались в искусственной вентиляции легких. Из 24 пациентов, которые не нуждались в искусственной вентиляции легких на исходном этапе, у 16 необходимость в искусственной вентиляции легких в конце исследования отсутствовала. Двум пациентам потребовалась временная инвазивная респираторная поддержка (интубация трахеи) по поводу острых заболеваний верхних дыхательных путей [18].

Семеро пациентов соответствовали критериям способности к нормальному развитию в возрасте 18 мес. У 15 пациентов масса тела соответствовала их возрасту в 18 мес. Из 9 (27%) пациентов, которым исходно требовалась нутритивная поддержка в начале исследования, 4 не нуждались в ней в возрасте 18 мес; 20 пациентам не требовалась нутритивная поддержка, а 9 могли употреблять жидкости в возрасте 18 мес [18].

Оценка влияния ридсиплама на течение спинальной мышечной атрофии 1-го типа отражена в анализе данных 41 пациента, включенных в исследование FIREFISH (Part 2) с 13 марта г. по 19 ноября 2018 г. Первичная конечная точка в исследовании определялась как способность сидеть без поддержки в течение не менее 5 с после 12-месячного лечения. Кроме того, было выбрано 4 вторичные ключевые конечные точки. Первой ключевой вторичной конечной точкой была оценка 40 баллов или выше по тесту нервно-мышечных расстройств детской больницы Филадельфии (CHOP-INTEND, Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders). Второй ключевой вторичной конечной точкой было увеличение оценки по шкале CHOP-INTEND не менее чем на 4 балла по сравнению с исходным уровнем. Третьей ключевой вторичной конечной точкой была двигательная реакция, измеренная с помощью шкалы Хаммерсмитского неврологического обследования младенцев (HINE-2). Четвертой ключевой вторичной конечной точкой была выживаемость без респираторных осложнений, определяемая как жизнь без использования постоянной вентиляции легких [3, 19]. При рассмотрении влияния ридсиплама на состояние респираторной системы отмечено, что в возрасте 18 мес число пациентов, живущих без постоянной вентиляции, составило 35 (85%) из 41; 38 (93%) младенцев из 41 были живы после 12 мес лечения ридсипламом. Среди 38 пациентов, которые были живы после 12 мес лечения, 10 (26%) нуждались в нутритивной поддержке, а 28 (74%) получали исключительно пероральное питание. Научились сидеть в той или иной степени 25 (61%) пациентов из 41, при этом 12 (29%) из 41 научились сидеть без поддержки после 12 мес лечения [3, 19].

Таким образом, в клинических исследованиях (ENDEAR, STRIVE, FIREFISH) современные методы патогенетического лечения продемонстрировали повышение выживаемости и улучшение двигательной функции, а также снижение зависимости от респираторной и нутритивной поддержки у детей раннего возраста со спинальной мышечной атрофией 1-го типа.

Оценка влияния патогенетических препаратов на течение заболевания спинальной мышечной атрофии 2-го и 3-го типов отражена в клинических исследованиях CHERISH, SUNFISH, STRONG.

Исследование CHERISH представляет собой анализ применения нусинерсена у 126 детей со спинальной мышечной атрофией, у которых симптомы появ-

вились после 6 мес. У 10 пациентов были 2 копии гена *SMN2*, у 111 — 3 копии гена *SMN2*, у трех — 4 копии гена *SMN2* и у двух пациентов число копий гена *SMN2* было неизвестно. Чтобы обеспечить баланс между группами исследования, дети были стратифицированы по возрасту на момент скрининга (младше 6 лет и старше 6 лет), а затем случайным образом распределены в соотношении 2:1 для интратекального введения нусинерсена в дозе 12 мг (группа нусинерсена, 84 пациента) или имитации процедуры (контрольная группа, 42 пациента). Возраст пациентов составлял от 2 до 12 лет. На начало исследования все пациенты имели способность сидеть самостоятельно, у них отсутствовала возможность самостоятельной ходьбы в анамнезе (в этом исследовании — определяемая как способность ходить на расстояние ≥ 15 футов без посторонней помощи), а также оценка по расширенной функциональной моторной шкале Хаммерсмита (HFMSE) составляла от 10 до 54 баллов [20].

Исходя из результатов исследования среди детей со спинальной мышечной атрофией с поздним началом наблюдалось значительное улучшение двигательной функции при лечении нусинерсеном по сравнению с группой, которой осуществлялась фиктивная процедура введения препарата. Данных о влиянии нусинерсена на состояние респираторной системы в исследовании не приведено [20].

SUNFISH (часть 2) представляет собой исследование по оценке влияния рисдиплама на пациентов со спинальной мышечной атрофией 2-го и 3-го типов. В исследование были включены 180 пациентов в возрасте от 2 до 25 лет. Пациенты были стратифицированы по возрасту (2–5, 6–11, 12–17 и 18–25 лет) и рандомизированы в соотношении 2:1 со скрытым распределением для ежедневного приема рисдиплама ($n=120$) или плацебо ($n=60$) в течение 12 мес. Через 12 мес пациенты, получавшие плацебо, были переведены на рисдиплам вслепую (т.е. на 52-й неделе), и все пациенты получали лечение рисдипламом до 24-го месяца. В общей сложности 176 пациентов вступили в период открытого лечения (в исследовании он составил 12–24 мес) [21]. Цели и результаты исследования, оцениваемые за месяц, включали эффективность лечения рисдипламом в отношении двигательной функции, дыхательной функции (оценка назального давления вдоха, максимального давления на вдохе, максимального давления на выдохе, форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и пиковой скорости кашля), независимости по уходу в ежедневных активностях, оцениваемой пациентом и лицом, осуществляющим уход (по данным модуля SMA Independence Scale-Upper Limb Module, SMAIS-ULM), а также безопасности и переносимости [21].

По результатам исследования лечение рисдипламом в клинически гетерогенной популяции детей, подростков и взрослых с поздним началом спиналь-

ной мышечной атрофии и различной продолжительностью заболевания приводило к дальнейшей стабилизации или улучшению двигательной функции. Улучшение двигательной функции после 12 мес лечения рисдипламом сохранялось или улучшалось до 24-го месяца, что подтверждает пользу более длительного лечения рисдипламом [21].

Для оценки респираторной функции исследовали форсированную жизненную емкость легких у пациентов в возрасте 6–25 лет при скрининге. У пациентов, получавших плацебо, среднее изменение этого показателя, по сравнению с исходным уровнем, составило $-3,4\%$ (от $-8,0$ до $-1,3\%$) после 12 мес лечения рисдипламом. По данным оценки респираторной функции значение наилучшего прогнозируемого показателя форсированной жизненной емкости легких в этой популяции снижалось со скоростью, соответствующей таковой при естественном течении заболевания, что свидетельствует об отсутствии улучшения, вызванного рисдипламом, в этом показателе. У пациентов, получавших рисдиплам в течение 24 мес, среднее изменение по сравнению с исходным уровнем наилучшего прогнозируемого показателя форсированной жизненной емкости легких (95% ДИ) составило $-7,8\%$ (от $-11,6$ до $-3,9\%$) после 24 мес лечения рисдипламом. Отсутствие улучшений в отношении наилучшего прогнозируемого уровня форсированной жизненной емкости легких, наблюдаемое в SUNFISH, подчеркивает важность сохранения стандартов респираторной помощи [21].

С 2017 по 2021 г. проведено исследование STRONG — исследование I фазы применения препарата онасемноген абепаровекс с возрастающей дозой. Целью исследования была оценка безопасности, переносимости и эффективности препарата у сидячих неамбулаторных пациентов со спинальной мышечной атрофией. Были включены в исследование и завершили его 32 пациента с генетически подтвержденной спинальной мышечной атрофией и 3 копиями гена *SMN2*. Все пациенты могли сидеть без посторонней помощи в течение 10 с или более, но не могли стоять или ходить самостоятельно во время входа в исследование либо в любой предшествующий момент времени. Пациенты были разделены на 2 группы в каждой когорте в зависимости от возраста на момент приема препарата: младшая группа в возрасте от 6 до 24 мес ($n=20$) и более старшая группа в возрасте от 24 до 60 мес ($n=12$). Все пациенты были разделены на 3 когорты в зависимости от получаемой дозы препарата: когорта с низкой дозой ($n=3$); когорта со средней дозой ($n=25$: младшая группа — $n=13$ и старшая группа — $n=12$); когорта с высокими дозами ($n=4$) [22].

Для пациентов младшей группы заранее определенной первичной конечной точкой эффективности было число (в %) пациентов, достигших способности стоять без поддержки в течение не менее

3 с. Для пациентов старшей группы предварительно определенной первичной конечной точкой эффективности было выбрано изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале HFMSE (HFMSE, The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, Расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит). Заранее определенной вторичной конечной точкой эффективности для обеих возрастных групп было число (в %) пациентов, достигших способности ходить без посторонней помощи (подтвержденной по видео и централизованно рассмотренной), определяемой как самостоятельное выполнение не менее 5 шагов, демонстрирующей координацию и равновесие [22].

По результатам исследования в младшей группе только 2 пациента (один из 13 пациентов, получавших среднюю дозу, и один из 3 пациентов, получавших низкую дозу) в течение 12 мес достигли способности самостоятельно стоять при любом посещении. В старшей группе (все пациенты получали среднюю дозу препарата) у 11 (91,7%) из 12 пациентов наблюдалось увеличение оценки по сравнению с исходным уровнем по шкале HFMSE на ≥ 3 пункта при любом посещении после исходного визита. При анализе вторичной конечной точки эффективности следует отметить, что только 1 (7,7%) из 13 пациентов в младшей группе, получавших среднюю дозу препарата, к 12 мес прошел самостоятельно по крайней мере 5 шагов. Ни один из пациентов старшей группы не достиг вторичной конечной точки эффективности самостоятельной ходьбы [22].

Потребность в искусственной вентиляции легких оценивалась как вторичный результат безопасности. Ни один пациент в STRONG не нуждался в инвазивной вентиляции легких. Ни один из пациентов не получал терапию BiPAP на исходном уровне. В ходе исследования сообщалось об использовании BiPAP у 2 пациентов из когорты со средними дозами. Для 1 из 2 пациентов средняя длительность BiPAP составила 2,6 ч при посещении на 6-м месяце, когда была начата респираторная поддержка, и 10,1 ч — при посещении на 12-м месяце. Для второго пациента средняя длительность BiPAP составила 10,5 ч при посещении на 2-м месяце и 0,04 ч — при посещении на 12-м месяце [22].

Исходя из полученных результатов клинических исследований с участием пациентов со спинальной мышечной атрофией 2-го и 3-го типов следует отметить, что применение патогенетических препаратов позволило стабилизировать или даже улучшить двигательную функцию, однако при оценке респираторной функции получены данные об отсутствии улучшений этого показателя или данные не были приведены в исследованиях.

В настоящее время перспективным видом лечения больных со спинальной мышечной атрофией считается назначение патогенетических препаратов при субклиническом течении заболевания. Проведен ряд исследований, доказывающих эффективность назначения патогенетической терапии у подобных пациентов (табл. 4).

Таблица 4. Исследования по оценке результатов применения патогенетических препаратов для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) при субклиническом течении

Table 4. Pre-symptomatic studies of the use of pathogenetic therapy for the treatment of spinal muscular atrophy

Исследования	Год исследования/страна	Исходы со стороны респираторной системы
NURTURE — продолжающееся открытое исследование по оценке эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики многократных доз нусинерсена у пациентов с генетически диагностированной и досимптоматической СМА [23]	С 2015 г. по настоящее время. США, Аргентина, Австралия, Канада, Германия, Израиль, Италия, Катар, Тайвань, Турция, Великобритания	Все 25 участников были живы, ни один из них не нуждался в трахеостомии или постоянной вентиляции легких (критерий: 16 ч или более в день непрерывно в течение более 21 дня в отсутствие острых респираторных заболеваний (ОРЗ). У 4 (16%) участников с 2 копиями <i>SMN2</i> использовали респираторную поддержку в течение 6 ч или более в день в течение 7 или более дней подряд, которая была начата во время ОРЗ
SPRINT — многоцентровое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности онасемогена абепаровека у детей с досимптоматическими мутациями гена <i>SMN1</i> , получавших лечение в возрасте ≤ 6 нед жизни [24, 25]	2018–2021 гг. США, Австралия, Бельгия, Канада, Япония	Все пациенты в обеих группах выжили без постоянной вентиляции легких в течение 14 мес
RAINBOWFISH — открытое одностороннее многоцентровое клиническое исследование по оценке эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики рисдиплама у младенцев в возрасте от рождения до 6 нед с генетически диагностированной и субклинической СМА [26]	С 2019 г. — по настоящее время. США, Австралия, Бельгия, Бразилия, Польша, Россия, Тайвань	По представленным данным [25], после 12-месячной терапии все пациенты выжили и не нуждались в постоянной вентиляции и нутритивной поддержке

29 марта 2019 г. опубликованы промежуточные результаты продолжающегося исследования NURTURE, цель которого — оценка долгосрочной безопасности и эффективности нусинерсена у младенцев, начавших получать лечение до появления клинических признаков спинальной мышечной атрофии (возраст при первой дозе менее 6 нед). Представленные результаты демонстрируют значительное отличие от естественного течения спинальной мышечной атрофии. Все участники достигли способности сидеть без поддержки, 23 (92%) из 25 научились ходить с посторонней помощью, в то время как 22 (88%) — ходить самостоятельно. Эти достижения сохранялись в среднем в течение 2,9 года наблюдения. По данным промежуточного анализа, на момент последнего визита средний возраст детей (диапазон) составлял 34,8 (25,7–45,4) мес и превышал ожидаемый возраст появления симптомов спинальной мышечной атрофии. Все участники исследования на момент последней оценки до данной публикации имели способность сосать и глотать, что определялось с помощью неврологической оценки по шкале HINE-1 (The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, Шкала оценки моторных функций при спинальной мышечной атрофии). Максимальную оценку 3 балла (хорошее сосание и глотание) по тесту HINE-1 получили 22 участника (у 12 имелось две копии *SMN2*, у 10 — три копии *SMN2*). Трое младенцев (все с двумя копиями *SMN2*) получили оценку 1 балл — плохое сосание и/или глотание, всем им была проведена гастростомия. Отсутствие контроля в этом исследовании препятствует возможности определить выраженность клинического эффекта, приписываемого нусинерсену, и достигнутые результаты лечения могут быть переоценены; тем не менее полученные данные подчеркивают важность скринингового обследования новорожденных для выявления спинальной мышечной атрофии и начала лечения до появления симптомов [23].

SPRINT (фаза III) представляет собой исследование по оценке эффективности применения препарата онасемноген абепарвовек у пациентов с генетически подтвержденной спинальной мышечной атрофией, 2 или 3 копиями *SMN2* и без клинических признаков нервно-мышечных заболеваний. В исследование были включены 14 пациентов с 2 копиями гена *SMN2* и 15 пациентов с 3 копиями гена *SMN2*, у которых, как ожидается, может развиваться клиническая картина СМА 1-го типа (пациенты с 2 копиями гена *SMN2*) либо СМА 2-го или 3-го типа (пациенты с 3 копиями гена *SMN2*). Исследование было направлено на оценку эффективности развития двигательных навыков по сравнению с нормальными показателями развития и способности к нормальному развитию [24, 25].

Все 14 младенцев с 2 копиями гена *SMN2*, включенные в исследование, могли самостоятельно сидеть в течение ≥ 30 с при любом посещении ≤ 18 мес (первичная конечная точка) и все 15 (100%) пациентов

с 3 копиями гена *SMN2* достигли первичной конечной точки, определяемой как способность к самостоятельному стоянию в течение не менее 3 с при любом посещении в возрасте до 24 мес. Все пациенты в обеих группах выжили без постоянной искусственной вентиляции легких в течение 14 мес, 13 человек сохраняли массу тела (≥ 3 -й перцентиль ВОЗ) в течение 18 мес, ни один ребенок не пользовался нутритивной или респираторной поддержкой [24, 25]. Исходя из результатов указанного исследования у детей с субклиническими формами заболевания, подверженных риску развития спинальной мышечной атрофии, онасемноген абепарвовек улучшал двигательные исходы, выживаемость без искусственной вентиляции легких и поддержки питания/дыхания.

RAINBOWFISH — продолжающееся открытое исследование, в котором приняли участие 26 детей с генетически диагностированной спинальной мышечной атрофией, получавших риздиплам до появления симптомов. В первичной популяции пациентов ($n=5$), которая включала детей с 2 копиями *SMN2* и амплитудой сложного мышечного потенциала (CMAP) не менее 1,5 мВ на исходном уровне, 80% пациентов были в состоянии сидеть без поддержки в течение не менее 5 с после 1 года лечения риздипламом. Через 1 год 81% пациентов могли самостоятельно сидеть в течение 30 с, включая всех младенцев с низкой амплитудой CMAP на исходном уровне ($<1,5$ мВ), а большинство из них стояли и ходили. По представленным данным, после 12 мес терапии все пациенты выжили и не нуждались в постоянной вентиляции и нутритивной поддержке [26].

В связи с внедрением в повседневную практику трех одобренных патогенетических препаратов с течением времени фенотипы клинических проявлений спинальной мышечной атрофии у пациентов меняются. Происходит «стирание границ» между «классическими» типами спинальной мышечной атрофии и формирование новых фенотипов. В связи с этим нуждаются в переосмыслении и изменении подходы к ведению пациентов, в том числе к оценке и коррекции респираторных нарушений. Степень улучшения показателей мышечной силы и респираторной функции зависит от изначального фенотипа спинальной мышечной атрофии, возраста дебюта заболевания, тяжести исходных нервно-мышечных и легочных нарушений, имеющихся осложнений, используемого лекарственного препарата и времени применения первой дозы. Применение патогенетической терапии продемонстрировало увеличение выживаемости и улучшение моторной функции у пациентов со спинальной мышечной атрофией, однако долгосрочная эффективность этих методов лечения остается неизвестной. Приведенные результаты исследований демонстрируют разительный контраст с динамикой прогрессирования заболевания при естественном его течении [11]. Как отмечено

ранее, большинство исследований продемонстрировали положительное влияние на общую мышечную силу по сравнению с естественной историей течения заболевания, но результаты лечения легочных нарушений различаются.

Пациенты со спинальной мышечной атрофией имеют нарушения различных органов и систем и нуждаются в проактивном мультидисциплинарном подходе к наблюдению и лечению, особенно в наиболее тяжелых случаях [27]. Необходимы консультации и частое наблюдение у пульмонолога, ортопеда, хирурга, гастроэнтеролога, диетолога и других врачей мультидисциплинарной команды, знакомых с особенностями течения осложнений у пациентов со спинальной мышечной атрофией. Например, при возникновении жалоб на дисфагию и нарушение прибавки массы тела уместна установка назогастрального зонда или гастростомы на ранней стадии заболевания, а при наличии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и хронических запоров проводится соответствующая заболеванию терапия [27]. За последнее десятилетие подход к лечению легочных проявлений спинальной мышечной атрофии сместился от реактивного к проактивному. Раньше очистка дыхательных путей и вентиляция легких проводились только при наличии четких показаний. Проактивный подход подразумевает введение этих методов лечения на ранних стадиях заболевания и уже профилактически, поскольку у детей со спинальной мышечной атрофией продолжительность и качество жизни значительно снижаются из-за высокой частоты развития хронической дыхательной недостаточности, что обуславливает необходимость ее своевременного выявления и адекватной терапии [28, 29].

Оценка состояния респираторной системы осуществляется путем сбора анамнеза (наличие рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей, слабости откашливания, утренних головных болей и дневной сонливости), при визуальном осмотре пациента с целью выявления деформации грудной клетки, оценки данных лабораторных и инструментальных исследований (оценка газового состава крови, микрофлоры дыхательных путей, определение форсированной жизненной емкости легких и силы кашля), проведении рентгенологического/компьютерно-томографического обследования органов грудной клетки [1].

При выявлении у пациентов со спинальной мышечной атрофией нарушений дыхательной системы необходимо назначение терапии, направленной на коррекцию респираторных нарушений. Такая терапия осуществляется посредством проведения как аппаратной респираторной поддержки (неинвазивная вентиляция легких с двухуровневым положительным давлением — BiPAP, или инвазивная вентиляция легких), так и механической санацией дыхательных путей с помощью так называемого откашливателя (инсуффлятора-эксуффлятора), а также электрического аспиратора или интра-

пульмональной перкуссионной вентиляции легких в сочетании с ручными техниками удаления легочного секрета (с помощью мешка Амбу), постурального дренажа и кинезиотерапии [1, 4, 6].

Целесообразность применения неинвазивной вентиляции легких с двухуровневым положительным давлением у пациентов со спинальной мышечной атрофией заключается в компенсации работы ослабленных дыхательных мышц путем поддержания достаточного дыхательного объема и минутной вентиляции и, таким образом, устранении имеющейся альвеолярной гиповентиляции. Применение неинвазивной вентиляции легких с двухуровневым положительным давлением направлено на коррекцию ночного и дневного газообмена, повышение эффективности сна и увеличение выживаемости [1, 4, 6]. Эффективность неинвазивной вентиляции легких с двухуровневым положительным давлением пациентам со спинальной мышечной атрофией оценивается по нормализации кислотно-основного состояния крови и устранению гиперкапнии [4].

Использование инсуффлятора-эксуффлятора позволяет компенсировать утраченную/недостаточную кашлевую функцию, а применение электрического аспиратора — эвакуировать легочный секрет, скапливающийся в бронхах. Мануальные и аппаратные техники откашливания особенно полезны у пациентов с ослабленным кашлем и при респираторных заболеваниях до назначения неинвазивной вентиляции легких [1, 4].

Интрапульмональная перкуссионная вентиляция легких — это инновационный метод респираторной терапии, при котором маленькие объемы воздуха подаются пациенту с высокой частотой (так называемые «перкуссии») и управляемым относительно низким уровнем давления через специальный открытый дыхательный контур (фазитрон). С помощью этого метода в газообмен вовлекаются плохо вентилируемые структуры легких, мобилизуется и эвакуируется легочный секрет, усиливается диффузия газов, улучшаются бронхиальный кровоток и микроциркуляция [5, 6].

Несмотря на перечисленные методы коррекции состояния респираторной системы, в отсутствие своевременно назначенного современного модифицирующего лечения спинальная мышечная атрофия ведет к неуклонному прогрессированию хронической дыхательной недостаточности, зависимости от постоянной неинвазивной или инвазивной вентиляции легких и ранним летальным исходам [2]. В настоящее время отсутствует стандартизированная схема обследования пациентов для оценки состояния респираторной системы. В 2021 г. опубликована статья L. Edel и соавт. [30], выполненная на базе Great Ormond Street Hospital (GOSH, Больница на Грейт-Ормонд-стрит) в Великобритании, в которой представлены результаты наблюдения за 20 пациентами со спинальной мышечной атрофией 1-го типа в период с января 2017 г.

по ноябрь 2018 г. с точки зрения оценки респираторной функции на фоне терапии нусинерсеном. В работе приводятся сведения о разработанной системе балльной оценки респираторных исходов у детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа — шкале GSR (The Great Ormond Street Respiratory, Шкала Респираторного центра на Грейт-Ормонд-стрит; табл. 5) [30].

Оценка по шкале GSR колеблется от 1 до 28 баллов, при этом более низкие значения отражают лучшее состояние дыхательной системы. Каждая категория признаков, включенная в шкалу оценки респираторных исходов, оценивается по числовому значению, присвоенному вариантам ответов. Авторы сообщают об определенных ограничениях при составлении

Таблица 5. Балльная шкала оценки Респираторного центра на Грейт-Ормонд-стрит с интерпретацией баллов (шкала GSR) у детей со спинальной мышечной атрофией (СМА) 1-го типа
Table 5. The Great Ormond Street Respiratory score scale (GSR) (with interpretation of scores) for children with spinal muscular atrophy type 1

Балльная шкала оценки Респираторного центра на Грейт-Ормонд-стрит (шкала GSR)		
Параметр	Категория	Оценка, баллы
СМА 1-го типа	A	3
	B	2
	C	1
Физиотерапия	Зависимость от откашливателя	6
	Использование откашливателя по потребности/профилактически	3
	Иная физиотерапия	1
	Нет	0
Ингаляции через небулайзер	Хлорид натрия (0,9%, 3%, 7%)	1
	Нет	0
Возраст при начале использования откашливателя, мес	0–3	5
	3–6	4
	7–12	3
	13–24	2
	25 и более	1
	Не использует	0
Возраст инициации неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), мес	0–3	5
	3–6	4
	7–12	3
	13–24	2
	25 и более	1
	Не использует	0
Причина начала НИВЛ	Острая	2
	Избирательная	1
	Не использует	0
Использование НИВЛ	Более 16 ч/сут	6
	На ночной сон	3
	Во время острого заболевания	1
	Не использует	0
Интерпретация балльной шкалы оценки Респираторного центра на Грейт-Ормонд-стрит (GSR)		
Оценка, баллы	Респираторный статус	
1–9	Стабильный — нужна минимальная поддержка	
10–15	Стабильный — при использовании откашливателя	
16–22	Стабильный — при использовании откашливателя и НИВЛ	
23–28	Слабый резерв — высокий риск респираторных ухудшений с максимальной поддержкой	

Таблица 6. Критерии больницы на Грейт-Ормонд-стрит для начала неинвазивной вентиляции легких у детей со спинальной мышечной атрофией (СМА) 1-го типа

Table 6. Great Ormond Street Hospital criteria for initiating non-invasive ventilation in children with spinal muscular atrophy type 1

Основные критерии	Дополнительные критерии
Инфекционное обострение (острое) Рецидивирующие респираторные инфекции Исходное увеличение работы дыхания/одышка Документированная дыхательная недостаточность — хроническая (как показывают исследования сна) или острая	Неудовлетворительная прибавка массы тела, несмотря на оптимизированное кормление Деформация грудной клетки
Результат оценки по критериям: начало неинвазивной вентиляции легких при наличии $\geq$ одного основного критерия $\pm$ дополнительного критерия.	
Примечание: одних только дополнительных критериев недостаточно для начала неинвазивной вентиляции легких	

шкалы, а именно: небольшой размер выборки; отсутствие других стандартизированных инструментов оценки дыхательной функции для сравнения или подтверждения оценки по шкале GSR; ограниченные данные по необработанной когорте нелеченых пациентов для надежного статистического сравнения с группой, получавшей лечение [30].

Оценка по шкале GSR позволяет отслеживать дыхательную функцию с использованием объективного инструмента, отражающего уровень респираторной помощи, необходимой пациентам со спинальной мышечной атрофией 1-го типа. Критерии начала использования неинвазивной вентиляции легких и инсuffлятора-эксуффлятора были разработаны в соответствии с общенациональным консенсусом Великобритании [30–32]. В табл. 6 приведены критерии для начала неинвазивной вентиляции легких. Сравнение показателей по шкале GSR разных когорт пациентов из разных учреждений возможно при условии соблюдения аналогичного протокола ведения в начале респираторной терапии, такой как неинвазивная вентиляция легких или применение инсuffлятора-эксуффлятора. Сами авторы признают, что существуют различия в данной практике в Соединенном Королевстве и за рубежом, что, однако, не обязательно препятствует использованию показателей GSR для отслеживания прогресса у пациентов в отдельных центрах. Кроме того, разнятся данные о необходимости проведения иных лечебных мероприятий, в том числе ингаляционной терапии изо/гипертоническим раствором хлорида натрия.

Ограничением исследования оказалась оценка по шкале GSR только пациентов со спинальной мышечной атрофией 1-го типа, а большая группа пациентов со спинальной мышечной атрофией 2–4-го типов остается вне поля зрения специалистов, что свидетельствует о необходимости проведения

дальнейшего исследования на более обширной группе пациентов в течение более продолжительного времени [30].

Заключение

В настоящее время истинная картина влияния патогенетической терапии на состояние респираторной системы у пациентов со спинальной мышечной атрофией весьма неопределенна. Это связано с недостаточностью исследований по оценке качества жизни, необходимости в респираторной и нутритивной поддержке. Кроме того, в проанализированных исследованиях отмечена неоднородность выбранных показателей исходов у пациентов со спинальной мышечной атрофией и длительности наблюдения. Отсутствуют стандартизированные критерии оценки функций организма у пациентов разного возраста, в том числе респираторной системы, что требует разработки стандартизированных инструментов оценки состояния респираторной системы у пациентов со спинальной мышечной атрофией всех типов и единых критериев для определения сроков начала и режима использования систем респираторной поддержки, включая неинвазивную вентиляцию легких, инсuffлятор-эксуффлятор (откашливатель), интрапульмональную перкуссионную вентиляцию, ручные методы удаления легочного секрета, направленные на поддержание/восстановление легочной функции. Сохраняется необходимость определить потребность в проведении иных лечебных мероприятий, в том числе ингаляционной терапии, разработать дифференцированные показания и режимы респираторной поддержки с учетом существенной вариабельности течения заболевания на фоне современной патогенетической терапии и доказательной оценки влияния различных видов терапии на функциональное состояние респираторной системы и качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Анисимова И.В., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В., Вольский Г.Б., Германенко О.Ю. и др. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Клинические рекомендации, 2023. [Anisimova I.V., Artemyeva S.B.,

- Belousova E.D., Vlodavets D.V., Volsky G.B., Germanenko O.Yu. et al. Proximal spinal muscular atrophy 5q. Guidelines, 2023; 118. (in Russ.)]

2. Kolb S.J., Coffey C.S., Yankey J.W., Krossschell K., Arnold W.D., Rutkove S.B. et al. NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017; 82(6): 883–891. DOI: 10.1002/ana.25101
3. Cances C., Vlodavets D., Comi G.P., Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Saito K. et al.; ANCHOVY Working Group. Natural history of Type 1 spinal muscular atrophy: a retrospective, global, multicenter study. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 300. DOI: 10.1186/s13023-022-02455-x
4. Fauroux B., Khirani S., Griffon L., Teng T., Lanzeray A., Amaddeo A. Non-invasive Ventilation in Children With Neuromuscular Disease. *Front Pediatr* 2020; 8: 482. DOI: 10.3389/fped.2020.00482.
5. Бабак С.Л. Неинвазивная вентиляция легких. Практическое руководство по респираторной медицине. М.: ГК «ТРИММ», 2020; 335 с. [Babak S.L. Noninvasive ventilation. A practical guide to respiratory medicine. M.: TRIMM Group of Companies, 2020; 335. (in Russ.)]
6. Халл Д., Аниаправан Р., Чан Э., Четвин М., Фортон Д., Галлахер Д. и др. Руководство по респираторной поддержке детей с нервно-мышечными заболеваниями, 2015. [Hull D., Aniapravan R., Chan E., Chetwin M., Forton D., Gallagher D. et al. Guide to Respiratory Support for Children with Neuromuscular Diseases, 2015; 207. (in Russ.)]
7. Darras B.T., Monani U.R., De Vivo D.C. Genetic Disorders Affecting the Motor Neuron. *Swaيمان's Pediatr Neurol* 2017; 6: 1057–1064. DOI: 10.1016/b978-0-323-37101-8.00139-9
8. Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P., Darras B.T., Chung W.K., Sproule D.M. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type 1 and implications for clinical trials. *Neurology* 2014; 83(9): 810–817. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000741
9. De Sanctis R., Coratti G., Pasternak A., Montes J., Pane M., Mazzone E.S. et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2016; 26(11): 754–759. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.10.002
10. Kolb S.J., Coffey C.S., Yankey J.W. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017; 82: 883–891. DOI: 10.1002/ana.25101
11. Annoussamy M., Seferian A.M., Daron A., Pèrèon Y., Cances C., Vuillerot C. et al.; NatHis-SMA study group. Natural history of Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8(2): 359–373. DOI: 10.1002/acn3.51281
12. Артемьева С.Б., Кузенкова Л.М., Ильина Е.С., Курсакова Ю.А., Колпакчи Л.М., Сапего Е.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России. *Нервно-мышечные болезни* 2020; 10 (3); 35–41. [Artemyeva S.B., Kuzenkova L.M., Ilyina E.S., Kursakova Yu.A., Kolpakchi L.M., Sapego E.Yu. et al. Efficacy and safety of nusinersen under the Expanded Access Program in Russia. *Nervno-myshечnye bolezni* 2020; 10 (3); 35–41. (in Russ.)] DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41; EDN OUHJUQ.
13. Бофанова Н.С., Елисеева А.Р., Ончина В.С. Современные принципы терапии пациентов со спинальными мышечными атрофиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2023; 123(3): 34–40. [Bofanova N.S., Eliseeva A.R., Onchina V.S. Current principles of therapy for patients with spinal muscular atrophies. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* 2023; 123(3): 34–40. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro202312303134; EDN EILCJO.
14. Влодавец Д.В. Рисдиплам при лечении спинальной мышечной атрофии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2024; 124(2): 45–57. [Vlodavets D.V. Risdiplam in the treatment of spinal muscular atrophy. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* 2024; 124(2); 45–57. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro202412402145; EDN AITHVQ.
15. Paul G.R., Gushue C., Kotha K., Shell R. The respiratory impact of novel therapies for spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol* 2020; 56(4): 721–728. DOI: 10.1002/ppul.25135
16. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T., Connolly A.M., Kuntz N.L., Kirschner J. et al.; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1723–1732. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752. PMID: 29091570.
17. Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A., Connolly A.M., Crawford T.O., Darras B.T. et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(4): 284–293. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6
18. Mercuri E., Muntoni F., Baranello G., Masson R., Boespflug-Tanguy O., Bruno C. et al.; STRIVE-EU study group. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(10): 832–841. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9
19. Darras B.T., Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., Rose K., Xiong H., Zanoteli E. et al. Risdiplam-treated infants with Type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *N Engl J Med* 2021; 385(5): 427–435. DOI: 10.1056/NEJMoa2102047
20. Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A., Day J.W., Campbell C., Connolly A.M. et al.; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 625–635. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504
21. Oskoui M., Day J.W., Deconinck N., Mazzone E.S., Nascimento A., Saito K. et al.; SUNFISH Working Group. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *J Neurol* 2023; 270(5): 2531–2546. DOI: 10.1007/s00415-023-11560-1
22. Finkel R.S., Darras B.T., Mendell J.R., Day J.W., Kuntz N.L., Connolly A.M. et al. Intrathecal Onasemnogene Abeparvovec for Sitting, Nonambulatory Patients with Spinal Muscular Atrophy: Phase I Ascending-Dose Study (STRONG). *J Neuromuscul Dis* 2023; 10(3): 389–404. DOI: 10.3233/JND-221560
23. De Vivo D.C., Bertini E., Swoboda K.J., Hwu W.L., Crawford T.O., Finkel R.S. et al.; NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019; 29(11): 842–856. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.007
24. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F., Saito K., Mendell J.R., Servais L. et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPRINT trial. *Nat Med* 2022; 28(7): 1381–1389. DOI: 10.1038/s41591-022-01866-4
25. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F., Saito K., Mendell J.R., Servais L. et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPRINT trial. *Nat Med* 2022; 28(7): 1390–1397. DOI: 10.1038/s41591-022-01867-3
26. RAINBOWFISH Results Highlight Risdiplam as Effective Treatment for Presymptomatic SMA. <https://www.ajmc.com/view/rainbowfish-results-highlight-risdiplam-as-effective-treatment-for-presymptomatic-sma> / Ссылка активна на 25.06.2024.
27. Prior T.W., Leach M.E., Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. In: *GeneReviews®* [Internet]. Editors M.P. Adam,

- G.M. Mirzaa, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, K.W. Gripp et al., Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
28. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H., Simonds A.K., Schroth M.K., Graham R.J. et al.; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(3): 197–207. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004
 29. Lemoine T.J., Swoboda K.J., Bratton S.L., Holubkov R., Munderoff M., Srivastava R. Spinal muscular atrophy type 1: are proactive respiratory interventions associated with longer survival? *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13(3): e161–5. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182388ad1
 30. Edel L., Grime C., Robinson V., Manzur A., Abel F., Munot P. et al. A new respiratory scoring system for evaluation of respiratory outcomes in children with spinal muscular atrophy type1 (SMA1) on SMN enhancing drugs. *Neuromusc Dis* 2021; 31(4): 300–309. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.01.008
 31. Chatwin M., Toussaint M., Gonçalves M.R., Sheers N., Melles U., Gonzales-Bermejo J. et al. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: A state of the art review. *Respir Med* 2018; 136: 98–110. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.01.012
 32. 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* 2012; 67 Suppl 1: i1–40. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2012–201964

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.