

УДК 614.2

DOI 10.24412/2312-2935-2021-2-279-300

ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ДИАГНОЗОМ СПИНАЛЬНО – МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ ФРПСМА» ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

*О. С. Кобякова¹, В. И. Стародубов¹, О. В. Зеленова¹, И. П. Витковская²,
С.А. Стерликов¹, С. И. Абрамов¹, Ю. И. Оськов¹*

¹ФГБУ «Центральный научно – исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Актуальность. Для обеспечения исполнения поручения Президента России В.В. Путина от 08.07.2020 № Пр-1081 об организации обеспечения лекарственными препаратами детей, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями за счет средств федерального бюджета был создан фонд «Круг добра». Работа фонда позволит обеспечить тысячи детей необходимым лечением, в частности осуществить закупки дорогостоящих препаратов, которые пока еще не зарегистрированы в России. Средства в «Круг добра» будут поступать за счет повышенного НДФЛ для граждан, чьи доходы превышают 5 млн рублей в год. В существующих в России официальных регистрах нет заболевания спинально – мышечная атрофия (далее – СМА), значит, сведения о пациентах не вносятся в регистр, и информация о пациенте остается только на уровне врача – специалиста, который наблюдает этого ребенка, как пациента с хроническим заболеванием, состоящего на диспансерном наблюдении. Достоверно проверить данные о числе пациентов с диагнозом СМА не предоставляется ни в одном регионе по официальным статистическим формам или регистрам. Отсутствие достоверных данных о пациентах, потребности их в конкретных лекарственных препаратах (дозировки, антропометрических показателях), динамике состояния (наличие сколиоза, зависимость от ИВЛ, паллиативный статус) не позволяют рассчитать потребность на уровне, как субъекта, так и федерации. Данная ситуация свидетельствует о необходимости создания единого регистра пациентов с различными уровнями доступа (для врачей, главных специалистов и руководителей органов здравоохранения региона).

Цель. Создание прототипа клинического динамического регистра пациентов с генетически подтвержденным диагнозом спинально - мышечная атрофия (СМА), позволяющего на региональном уровне вносить клинические данные по каждому пациенту СМА, с последующими изменениями в зависимости от клинической эффективности патогенетической терапии и состояния пациента.

Материалы и методы. Проспективное многоцентровое не интервенционное обсервационное исследование по сбору и анализу данных рутинной практики диагностики и лечения пациентов спинально-мышечной атрофией, включая генетическое тестирование, анализ моторных функций пациента, потребности в респираторной и нутритивной поддержке, доступность патогенетической терапии в 48 регионах РФ.

Результаты. Создан прототип регистра пациентов СМА, включавший в себя 23 переменных, клиничко-социальный профиль пациента и доступность патогенетической терапии. Проведен

анализ из 7 субъектов, который показал, что у пациентов I типа в 94%, в 95% у II типа и 95% у III типа пациентов со СМА проведено молекулярно – генетическое тестирование (при I типе СМА у 29% пациентов была 1 копия гена SMN2, две копии имели 24% пациентов, 3 копии – 24%, у 24% исследование проведено не было, количество копий более четырех не было представлено ни у одного пациента). При первом типе СМА не имеют возможности сидеть 71% пациентов, при втором типе 29% пациентов. Садятся самостоятельно или сидят с поддержкой – 39% пациентов с первым типом СМА и 47% пациентов со вторым типом СМА, при этом без поддержки – только 24% пациентов со вторым типом СМА. При третьем типе СМА только 10% не сидит самостоятельно, остальные 90% пациентов сидят самостоятельно, с поддержкой или сидят без поддержки. При I типе СМА не держат голову 71% пациентов, при II типе – 32% и при III типе – 10% пациентов. При I типе 65% имеют сколиоз различной степени выраженности, при II типе – 34% и при III типе сколиоз наблюдается у 71% пациента. При I типе СМА в респираторной поддержке любого типа нуждается 59% пациентов, из них 18% в неинвазивной вентиляции и 41% в инвазивной поддержке через трахеостому, не нуждаются в респираторной поддержке 41% пациентов. При II типе СМА не нуждаются 41%. При III типе ни один пациент не нуждается в респираторной поддержке. 71% пациентов I типа могут потреблять пероральные сипинги, назогастральный путь подачи питания применяется у 12% и у 18% стоит гастростома. При II типе СМА необходимость в зондовом питании есть только у 2% пациентов, 47% нуждаются в пероральных препаратах или сипингах. При III типе СМА все пациенты могут питаться самостоятельно и нуждаются в пероральных препаратах для поддержания нормальной мышечной массы.

Ключевые слова. Спинально- мышечная атрофия, генетическое тестирование, патогенетическая терапия, регистр.

PROSPECTIVE STUDY "FEDERAL REGISTER OF PATIENTS WITH A GENETICALLY CONFIRMED DIAGNOSIS OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY FRPSMA" THE BASIS AND DESIGN OF THE STUDY. FIRST RESULTS

O. S. Kobyakova¹, V. I. Starodubov.¹, O. V. Zelenova¹, I. P. Vitkovskaya², S. I. Abramov¹, Yu. I. Oskov¹

¹ *Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Dobrolyubova str. 11, Moscow, 127254, Russia.*

² *Deputy Chief Physician of State Budgetary Health Care Institution "Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of the City Moscow", Moscow*

Relevance. To ensure the implementation of the order of the President of Russia V. V. Putin of 08.07.2020 No. Pr-1081 on the organization of providing medicines to children suffering from rare (orphan) diseases at the expense of the federal budget, the Circle of Good Foundation was established. The fund's work will provide thousands of children with the necessary treatment, in particular, to purchase expensive drugs that are not yet registered in Russia. Funds in the "Circle of Good" will be received at the expense of increased personal income tax for citizens whose income exceeds 5 million rubles a year. In the official registers that exist in Russia, there is no disease of spinal muscular atrophy (hereinafter referred to as SMA), which means that information about patients is not entered in the register, and information about the patient remains only at the level of a specialist doctor who observes this child as a patient with a chronic disease who is on dispensary observation. Reliable data

on the number of patients diagnosed with SMA is not available in any region using official statistical forms or registers. The lack of reliable data on patients, their needs for specific medications (dosages, anthropometric indicators), the dynamics of the condition (the presence of scoliosis, dependence on ventilators, palliative status) do not allow us to calculate the need at the level of both the subject and the federation. This situation indicates the need to create a single register of patients with different levels of access (for doctors, chief specialists and heads of health authorities in the region).

Goal. Creation of a prototype of a clinical dynamic register of patients with a genetically confirmed diagnosis of spinal muscular atrophy (SMA), which allows to enter clinical data for each SMA patient at the regional level, with subsequent changes depending on the clinical effectiveness of pathogenetic therapy and the patient's condition.

Materials and methods. A prospective multicenter non-interventional observational study on the collection and analysis of data on the routine practice of diagnosis and treatment of patients with spinal muscular atrophy, including genetic testing, analysis of the patient's motor functions, the need for respiratory and nutritional support, and the availability of pathogenetic therapy in 48 regions of the Russian Federation.

Results. A prototype of the SMA patient register was created, which included 23 variables, the patient's clinical and social profile, and the availability of pathogenetic therapy. An analysis of 7 subjects was conducted, which showed that in type I patients in 94%, in 95% in type II and 95% in type III patients with SMA, in type I SMA, 29% of patients had 1 copy of the SMN2 gene, two copies had 24% of patients, 3 copies-24%, in 24% the study was not conducted, the number of copies more than four was not presented in any patient. In type I, 71% of patients do not have such a possibility, in the second type (29%) of patients cannot sit independently or sit with support – 39%, while sitting independently and without support – 32%. In type I SMA, 71% of patients do not hold their heads, in type II – 32% and in type III – 10% of patients. In type I, 65% have scoliosis of varying severity, in type II-34% and in type III, scoliosis is observed in 71% of patients. In type I SMA, 59% of patients need respiratory support of any type, of which 18% need non-invasive ventilation and 41% need invasive support through a tracheostomy, 41% of patients do not need respiratory support. In type II SMA, 41% do not need it. In type III, no patient needs respiratory support. 71% of type I patients can consume oral sipings, the nasogastric route of feeding is used in 12% and in 18% there is a gastrostomy. In type II SMA, only 2% of patients need probe nutrition, and 47% need oral medications or sipings. In type III SMA, all patients can eat independently and need oral medications to maintain normal muscle mass.

Keywords. Spinal muscular atrophy, genetic testing, pathogenetic therapy, registry.

Актуальность. Исторически ожидаемая продолжительность жизни при наиболее распространенной и тяжелой форме СМА (тип I) составляет менее двух лет. Выживание зависит от дыхательной функции, и многие младенцы и дети в конечном итоге нуждаются в постоянной вентиляции. СМА не влияет на когнитивные функции, и часто существует контраст между нервно-психическими функциями пациента и способностью двигаться. Для поддержания подвижности и функционирования как можно дольше необходима мультидисциплинарная поддерживающая помощь, включающая респираторную, пищевую, желудочно-кишечную, ортопедическую и другую поддержки [1, 2]. Тем не менее, поддерживающая помощь ~~изменяет~~ не останавливает прогрессию заболевания, а значит

несмотря на поддерживающую терапию, полностью зависят от членов семьи и лиц, осуществляющих уход. Интенсивный уход и физические усилия, связанные с уходом за пациентом с СМА, могут привести к потере сна, стрессу, тревоге и эмоциональному расстройству у лиц, осуществляющих уход. [3,4]. Следовательно, СМА может повлиять на качество жизни пациентов, а также их семей и лиц, осуществляющих уход.

В настоящий момент времени в мире известны 4 препарата для патогенетической терапии (Спинраза (МНН нусинерсен); Эврисди (МНН ридиплам); Золгенсма (МНН онасемноген абепарвовек); Бранаплан – проходит клинические исследования.), которые имеют патогенетический механизм действия, а именно воздействуют на различные локусы пораженных генов SMN1 и SMN2. SMN1 создает белок SMN, необходимый для развития моторных нейронов. Хотя ген моторного нейрона (SMN2) также продуцирует белок SMN, только небольшое количество белка, который он создает, является функциональным. Следовательно, в то время как количество копий SMN2 модулирует тяжесть СМА, пациенты без SMN1 имеют недостаточный уровень белка SMN независимо от количества копий SMN1. Этот дефицит вызывает необратимую дегенерацию двигательных нейронов, что приводит к прогрессирующей мышечной слабости и мешает пациентам достичь двигательных вех или сохранить двигательные функции [5, 6].

В настоящий момент в большинстве стран Европы и Америки начаты аналогичные проспективные исследования по сбору и анализу клинико-социальных аспектов диагностики и рутинной практики пациентов СМА различных типов. Большинство создаваемых платформ содержит аналогичные переменные, представленные в нашем регистре. Основные трудности в сборе информации одинаковы для всех стран, а именно, правильно поставленный диагноз, наличие генетически подтвержденного диагноза, исключение пациентов с другими диагнозами, а также исключение пациентов с 4 типом СМА. Так, по данным американского исследования по состоянию на 31 декабря 2016 года база данных Cure SMA содержала 6583 человека, однако после удаления некорректных данных осталось только 1966 человек, из них 51,9% имели тип I, 32,3% - тип II и 15,8% - тип III, доли типа IIIa и типа IIIb в этом анализе не рассчитывались [7]. Другое исследование RESTORE, включает в себя не только данные по США, но и по 25 другим странам, также представляет собой проспективное мультицентровое наблюдательное исследование, переменные, которые собирает регистр, совпадают с аналогами, на 3 января 2020 года содержит данные о 64 **новых** пациентах, что, по мнению авторов, даст возможность детальной оценки как краткосрочных, так и долгосрочных исходов заболевания

[8]. Канадский регистр нервно-мышечных заболеваний содержит в себе информацию по всем заболеваниям группы, одной из самых сильных сторон регистра, по мнению авторов, считается улучшение компетенций страны по проведению клинических исследований новых медицинских технологий для данной группы заболеваний [9]. По состоянию на март 2020 года, регистр включал в себя данные из 31 клиники Канады, работающие с пациентами нейро-мышечными заболеваниями и содержал данные о 250 пациентах СМА [10].

Итальянский регистр нейро-мышечных заболеваний существует более 10 лет, основан на платформе информационных технологий, содержит разнообразные модули, которые позволяют работать в нем не только врачам, но и пациентам, при необходимости регистр быстро адаптируется, и включаются новые модули. На момент публикации научной статьи регистр содержал информацию более чем о 2 000 пациентах различными нейро-мышечными заболеваниями [11].

В России 2020 году проведено первое наблюдательное эпидемиологическое исследование по определению распространенности спинально-мышечной атрофии на территории РФ, которое выявило следующие закономерности распространения процесса: в структуре СМА I тип составляет 20,5%, II тип – 49,2%, III тип – 30,3%. Согласно полученной модели, ожидается от 1203 до 1776 пациентов с I, II, III типами СМА в течение 2021 года [ИВ1]. По типам - СМА первого типа ожидается от 205 до 396 пациентов, вторым типом от 558 до 836 пациентов и третьим типом от 323 до 631 пациента. Среди пациентов со СМА 68% пациентов - дети младше 18 лет (при I типе - 100%, при II типе - 73%, при III Типе - 41%). Представленное исследование также включало в себя анализ переменных связанных с генетическим подтверждением диагноза, анализ моторных функций пациентов, потребности в респираторной и нутритивной поддержке, паллиативной помощи и патогенетической терапии. I тип СМА у детей от 0 до 12 месяцев регистрируется в 83% случаев, в возрасте от 2 до 3 лет в 45,5% - I тип, в 50,6%- II тип и 3,9%- III тип СМА. Из 137 пациентов с I типом СМА в искусственной вентиляции легких нуждаются 27% детей, 11 % нуждаются в нутритивной поддержке через назогастральный зонд и 43% нуждаются в паллиативной медицинской помощи. Именно данное исследование стало отправной точкой в формировании прототипа регистра для офранных заболеваний на примере СМА, который анализируется в текущей статье [12].

Цель исследования. Создание прототипа клинического динамического регистра пациентов с генетически подтвержденным диагнозом спинально - мышечная атрофия (СМА),

позволяющего на региональном уровне вносить клинические данные по каждому пациенту СМА, с последующими изменениями в зависимости от клинической эффективности патогенетической терапии и состояния пациента.

Материалы и методы. Дизайн исследования – проспективное многоцентровое не интервенционное обсервационное исследование. В исследование включено 48 субъектов РФ численность населения в которых составляет 113 139 023 человек, что соответствует 77 % от численности населения РФ, мы ожидаем провести анализ более чем 800 пациентов СМА, проживающих на данных территориях.

Проблемы сбора информации по орфанным заболеваниям в России. Варианты сбора информации по орфанным заболеваниям: данные форм государственной статистики и регистры пациентов.

Первый вариант по данным формам государственной статистики: диагноз спинальная мышечная атрофия, согласно МКБ 10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра относится к рубрике Спинальная мышечная атрофия и родственные синдромы (G12). Данный раздел в статистической форме годового отчета (Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации форма 12) относится к классу «Болезни нервной системы», подгруппа «Системные атрофии, поражающие преимущественно центральную нервную систему» строка 7.2. (G10 - G12). Однако, данная форма не является динамической и не содержит информацию о пациентах, которые не посещали амбулаторную службу в текущем год. Все пациенты с диагнозом СМА имеют 5 группу здоровья, а значит, врачи обязаны наблюдать не реже 1 раза в 6 месяцев, в этом заключатся диспансерное наблюдение пациентов с хронической патологией, что отражается в форме отчетности №30. Кроме этого, специалисты заполняют форму статистической отчетности № 19 (по инвалидности). Однако, не смотря на наличие как минимум трех форм отчетности, в которых могут быть отражены сведения о пациентах СМА, детальную информацию получить практически невозможно.

Второй вариант сбор данных по регистрам. Согласно статье 44 Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 № 323 «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» существует перечень редких (орфанных) заболеваний на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации, из которого был сформирован и ведется Министерством здравоохранения РФ:

- Федеральный регистр лиц жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни или к их инвалидности.

- Федеральный регистр лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного) X (Стюарта-Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей, который не является регистром орфанных заболеваний. Данный регистр является регистром высокочувствительных нозологий, не все нозологии, входящие в него, являются орфанными (например, трансплантация и злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей). Кроме этого, патологии СМА в данном регистре нет. Ведет данный регистр Министерство здравоохранения РФ, а в каждом регионе есть свой региональный сегмент.

Заболевание СМА не входит ни в один из известных регистров, оно лишь есть в перечне редких (орфанных) заболеваний на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации. Для учета пациентов с данной патологией в каждом регионе есть свой регистр.

Прототип регистра и исследуемые переменные. В исследование включаются все пациенты с 0 лет, включая взрослых с диагнозом СМА I-IV типом, которым поставлен диагноз в течение жизни. Вновь выявленные пациенты, с генетически подтвержденным диагнозом СМА. Четвертый тип СМА будет исключен из предоставляемых данных, т.к. по клиническим рекомендациям данный тип заболевания не требует патогенетического или паллиативного лечения, а пациенты развиваются как нормальные индивидуумы в общей популяции. Типы СМА будут классифицированы в зависимости от возраста начала заболевания, количества копий SMN2 и самой высокой приобретенной двигательной функции (например, независимое сидение и передвижение).

Прототип регистра разработан на платформе программы Excel, представляет собой предзаполненный файл по количеству пациентов, зарегистрированных в регионе. Переменные, собираемые в регистре, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Переменные, собираемые в регистре пациентов с диагнозом СМА

<i>N</i> / <i>n</i>	
1.	Дата заполнения опроса
Паспортная часть	
	Дата рождения пациента
	Пол муж жен
	Антропометрические данные на момент заполнения анкеты рост (см) масса тела (кг)
Диагноз	
	Основной диагноз (тип СМА выбираем) тип 1 тип 2 тип 3 тип 4
	Осложнения основного заболевания (как в истории болезни)
	Сопутствующие заболевания (как в истории болезни)
	Дата первых симптомов СМА (календарь, возраст рассчитывается автоматически)
	Молекулярно-генетическое подтверждение есть нет
	Количество копий гена SMN2 1 копия 2 копии 3 копии 4 копии более 4 копии определение не проводилось
Состояние пациента	
	Не держит голову: Да Нет
	Пациент сидит: нет сидится самостоятельно сидит без поддержки сидит с поддержкой
	Оценка ходьбы:

	не ходит ходит без поддержки ходит с поддержкой
	Сколиоз: Да Нет
	Респираторная поддержка на момент заполнения анкеты: неинвазивная вентиляция легких инвазивная вентиляция легких не нуждается
	Наличие трахеостомы: Да Нет
	Хирургические вмешательства: хирургическая коррекция сколиоза; фундопликация по Ниссену; хирургическая коррекция вывиха тазобедренного сустава; хирургическая коррекция эквино – варусных контрактур и/или сгибательных контрактур коленных суставов.
Реабилитационные мероприятия	
	Какие реабилитационные мероприятия проводились? использование вспомогательных приспособлений эрготерапия стретчинг массаж бальнеологическая терапия физиотерапия не проводились
	Периодичность реабилитационных мероприятий: ежедневно не реже 1 раза в неделю не реже 1 раза в 1 месяц не реже 1 раза в 3 месяца не реже 1 раза в 6 месяцев реже 1 раза в 6 месяцев проводятся нерегулярно
	Использование вспомогательных приспособлений: корсет ортез аппараты KAFO, AFO и др. тугор вертикализатор

	коляска
Нутритивная поддержка	
	Прием пищи пациент осуществляет: энтерально парэнтерально смешанное питание
	Путь введения парентерального питания: - периферические вены - центральные вены - не нуждается
	Путь введения энтерального питания через: - назогастральный зонд - гастростома - рот
Патогенетическая терапия	
	Проводится ли патогенетическая терапия на момент опроса: да нет
	Дата начала патогенетической терапии - свободный вопрос (календарь, рассчитать время от дебюта заболевания и от установки диагноза до начала патогенетической терапии)
	Патогенетическая терапия в анамнезе (календарь, рассчитать время между курсами): Спинраза (МНН нусинерсен) (дата начала, дата окончания, если продолжает принимать указать текущую дату) Эврисди (МНН рисдиплам) (дата начала, дата окончания, если продолжает принимать указать текущую дату) Золгенсма (МНН онасемноген абепарвовек) (дата начала, дата окончания, если продолжает принимать указать текущую дату) Другое (укажите) (дата начала, дата окончания, если продолжает принимать указать текущую дату) Не получал
	Если проводилась замена лекарственного препарата, то что явилось причиной наличие побочных явлений зарегистрированных в Фармаконадзоре отказ пациента неэффективность проводимой терапии риск продолжения терапии превышает ее пользу другое (детализировать)
Инtrateкальная инъекция	
	Укажите ситуации, которые увеличивают риск и/или могут стать противопоказанием к проведению инtrateкальной инъекции: Повышенное внутричерепное давление

	<p>Нарушения свертывания крови (коагулопатия, тромбоцитопения, гемофилия, риск кровотечений) Инфекции кожи в месте проведения инъекции Дыхательная недостаточность (постоянная респираторная поддержка) Дыхательная недостаточность (непостоянная респираторная поддержка) Гипотония Спинальные эпидуральные абсцессы Эпилептический статус Пороки развития позвоночного столба Грубые сколиотические деформации позвоночника Поражение сердца (аритмии/кардиомиопатии) Аллергические реакции на местные анестетики Другие, укажите</p>
	<p>Укажите ситуации, которые, могут увеличивать риск и/или стать противопоказанием к проведению седации/наркоза при интратекальной инъекции? Повышенное внутричерепное давление Нарушения свертывания крови (коагулопатия, тромбоцитопения, гемофилия, риск кровотечений) Дыхательная недостаточность (постоянная респираторная поддержка) Дыхательная недостаточность (непостоянная респираторная поддержка) Гипотония Эпилептический статус Поражение сердечно-сосудистой системы (нарушения проводимости, аритмии, кардиомиопатии, пороки сердца, другое - укажите) Бульбарные нарушения Аллергические реакции Другие, укажите</p>

Таблица 2

Регионы, вошедшие в пилотное исследование на март 2021 года

<i>Регион</i>	<i>Кол-во пациентов</i>
Марий Эл	6
Саратов	4
Красноярский край	13
Иркутск	15
Хабаровск	9
Пермь	14
Омск	12
Иваново	4
Итого	77

Обсуждение. В настоящий момент собраны данные из 8 регионов по предзаполненной форме прототипа регистра, данные представлены в таблице 2.

Демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 2. Дальнейшему анализу будут подвергнуты 77 пациентов.

Клинические характеристики пациентов. По полу пациенты распределились следующим образом: 46 (61%) мужского пола и 31 (39%) – женского пола.

Таблица 3

Распределение пациентов СМА по полу

<i>Пол</i>	<i>Абс.</i>	<i>%</i>
Мужчины	46	61
Женщины	31	39
Итого	77	100

Диагноз СМА поставлен всем пациентам, включенным в исследование, при этом первый тип диагностирован у 22% пациентов, второй тип у 50% и третий тип у 28%, только у одного пациента был поставлен диагноз 4 типа, поэтому пока мы исключаем его из исследования.

Таблица 4

Распределение пациентов СМА по типам, молекулярно – генетическому подтверждению основного диагноза, наличию сопутствующих заболеваний и осложнений

<i>Диагноз</i>	<i>Тип 1</i>		<i>Тип 2</i>		<i>Тип 3</i>	
Основной диагноз СМА	17	22%	38	50%	21	28%
Осложнения основного заболевания (как в истории болезни)	13	76%	30	79%	19	90%
Сопутствующие заболевания (как в истории болезни)	5	29%	8	21%	10	48%
Молекулярно - генетическое подтверждение	16	94%	36	95%	20	95%

Молекулярно – генетическое тестирование и подтверждение диагноза СМА было у пациентов 1 типа в 94%, в 95% у второго типа и 95% у третьего типа пациентов со СМА. Осложнения основного диагноза зарегистрированы у 76% пациентов 1 типа, у 79% пациентов второго типа и у 90% пациентов третьего типа. Сопутствующие заболевания наблюдаются у 29% пациентов первого типа, у 21% пациентов второго типа и у 48% у пациентов третьего типа, что представлено в таблице 4.

Для назначения патогенетической терапии принципиальное значение имеют количество копий гена SMN2, распределение пациентов по данному признаку представлено в таблице 5.

Как видно из представленных данных, при первом типе СМА у 29% пациентов была 1 копия гена SMN2, две копии имели 24% пациентов, 3 копии – 24%, у 23% исследование проведено не было, количество копий более четырех не было представлено ни у одного пациента.

Таблица 5

Распределение пациентов по количеству копий гена SMN2

<i>Количество копий гена SMN2</i>						
Количество	Тип 1		Тип 2		Тип 3	
1 копия	5	29%	0	0%	2	10%
2 копии	4	24%	2	5%	0	0%
3 копии	4	24%	19	52%	8	40%
4 и более копий	0	0%	3	8%	2	10%
Итого проводилось исследование по числу копий генов	13		24		12	
Нет данных о количестве копий гена SMN2	3	23%	12	35%	8	40%

Таблица 6

Оценка моторных функций пациента: удержание головы

<i>Удержание головы</i>						
	Тип 1		Тип 2		Тип 3	
Не держит голову	12	71%	12	32%	2	10%
Держит голову	5	29%	26	68%	19	90%

При первом типе СМА не держат голову 71% пациентов, при втором типе – 32% и при третьем типе – 10% пациентов.

Оценка возможности сидеть представлена в таблице 7. При первом типе не имеют такой возможности 71% пациентов, при втором типе 29% пациентов. Садятся самостоятельно или сидят с поддержкой – 3% пациентов с первым типом СМА и 47% пациентов со вторым типом СМА, при этом сидят без поддержки – только 24% пациентов со вторым типом СМА. При

третьем типе СМА только 10% не сидит самостоятельно, остальные 90% пациентов сидят самостоятельно, с поддержкой или сидят без поддержки.

Таблица 7

Оценка моторных функций пациента: возможности удержания тела в сидячем состоянии

<i>Возможность сидеть</i>						
	<i>Tun I</i>		<i>Tun II</i>		<i>Tun III</i>	
Нет	12	71%	11	29%	2	10%
сидится самостоятельно	2	12%	3	8%	12	57%
сидит без поддержки	0	0%	9	24%	4	19%
сидит с поддержкой	3	18%	15	39%	3	14%

Таблица 8

Оценка моторных функций пациента: оценка способности хождения

<i>Оценка ходьбы</i>						
	<i>Tun 1</i>		<i>Tun 2</i>		<i>Tun 3</i>	
не ходит	16	94%	34	89%	7	33%
ходит без поддержки	0	0	1	3%	10	48%
ходит с поддержкой	1	6%	3	8%	4	19%

При первом типе не имеют возможность ходить наблюдается у 94% пациентов, при втором типе у 89% пациентов, при третьем типе не ходят – 33%.

Таблица 9

Оценка патологического изменения позвоночного столба

<i>Сколиоз</i>						
	<i>Tun 1</i>		<i>Tun 2</i>		<i>Tun 3</i>	
Есть	11	65%	26	34%	15	71%
Нет	6	35%	12	16%	6	29%

При первом типе 65% имеют сколиоз различной степени выраженности, при втором типе – 34% и при третьем типе сколиоз наблюдается у 71% пациента.

Как представлено в таблице 10, при первом типе СМА в респираторной поддержке любого типа нуждается 59% пациентов, из них 18% в неинвазивном типе и 41% в инвазивной поддержке через трахеостому (см. таб.11), не нуждаются в респираторной поддержке 41% пациентов. При втором типе СМА не нуждаются 81%. При третьем типе ни один пациент не нуждается в респираторной поддержке.

Таблица 10

Оценка необходимости в респираторной поддержке

<i>Потребность в респираторной поддержке</i>						
	<i>Tun 1</i>		<i>Tun 2</i>		<i>Tun 3</i>	
неинвазивная вентиляция легких	3	18%	6	16%	0	0%
инвазивная вентиляция легких	7	41%	1	3%	0	0%
не нуждается	7	41%	31	81%	21	100%

Таблица 11

Наличие трахеостомы для осуществления респираторной поддержке

<i>Наличие трахеостомы</i>						
	<i>Tun 1</i>		<i>Tun 2</i>		<i>Tun 3</i>	
Да	7	41%	2	3%		0%
Нет	10	59%	36	47%	21	100%

Таблица 12

Хирургическое лечение, проводимое пациентам СМА

<i>Хирургические вмешательства</i>						
	<i>Tun 1</i>		<i>Tun 2</i>		<i>Tun 3</i>	
не проводились	17	100%	33	43%	20	95%
хирургическая коррекция сколиоза;	0	0%	5	7%	1	5%
фундопликация по Ниссену;	0	0%	0	0%	0	0%
хирургическая коррекция вывиха тазобедренного сустава;	0	0%	0	0%	0	0%
хирургическая коррекция эквино-варусных контрактур и/или сгибательных контрактур коленных суставов.	0	0%	0	0%	0	0%

Из представленных в таблице 12 вариантов хирургических операций по коррекции осанки или коррекции контрактур только у 7% при втором типе СМА и в 5% при третьем типе проводилась хирургическая коррекция сколиоза, остальных вариантов коррекции у данной группы пациентов не проводилось.

Таблица 13

Реабилитационные мероприятия, проводимые пациентам СМА

<i>Реабилитационные мероприятия</i>						
	<i>Тип 1</i>		<i>Тип 2</i>		<i>Тип 3</i>	
Эрготерапия	1	6%	4	5%	4	19%
Стретчинг	1	6%	4	5%	3	14%
Массаж	14	82%	24	32%	17	81%
Бальнеологическая терапия	1	6%	8	11%	5	24%
Физиотерапия	7	41%	20	26%	7	33%
Не проводились		0%		0%		0%

На первом месте из списка реабилитационных мероприятий, представленных в таблице 13, стоит массаж, так при первом типе 82%, при втором типе 32% и при третьем типе – 81% пациентов проходят курсы массажа. Большой части пациентов проводится физиотерапевтическое лечение, так при первом типе 41%, при втором типе – 26% и при третьей типе данный вид терапии проводилось 33% пациентов. Бальнеологическое лечение проходят у 6% пациентов первым типом, у 11% второго типа и у 24% пациентов СМА третьего типа. Эрготерапия и стретчинг проводится достаточно редко у 5-6% пациентов первого и второго типа и чуть большего количества третьего типа – 14 и 19% соответственно.

Таблица 14

Использование вспомогательных приспособлений

<i>Использование вспомогательных приспособлений</i>						
	<i>Тип 1</i>		<i>Тип 2</i>		<i>Тип 3</i>	
Корсет	0	0%	2	3%	3	14%
Ортез	0	0%	3	4%	1	5%
Аппараты КАФО, АФО и др.	0	0%	1	1%	1	5%
Тутор	0	0%	0	0%	3	14%
Вертикализатор	1	6%	1	1%	0	0%
Коляска	17	100%	24	32%	7	33%

Лечебное питание и патогенетическая терапия.

Потребность в специализированном лечебном питании представлена в таблице 15, 71% пациентов первого типа могут потреблять пероральные сипинги, назогастральный путь подачи питания применяется у 12% и у 18% стоит гастростома. При втором типе СМА необходимость в зондовом питании есть только у 2% пациентов, 47% нуждаются в пероральных препаратах или сипингах. При третьем типе СМА все пациенты могут питаться

самостоятельно и нуждаются в пероральных препаратах для поддержания нормальной мышечной массы.

Таблица 15

Потребность в нутритивной поддержке

<i>Нутритивная поддержка</i>						
<i>Энтеральное питание</i>	<i>Тип 1</i>		<i>Тип 2</i>		<i>Тип 3</i>	
Пероральные препараты	12	71%	36	47%	21	100%
Назогастральный зонд	2	12%	1	1%	0	0%
Гастростома	3	18%	1	1%	0	0%

Таблица 16

Лекарственная терапия патогенетического действия, применяемая у пациентов СМА

<i>Патогенетическая терапия</i>						
	<i>Тип 1</i>		<i>Тип 2</i>		<i>Тип 3</i>	
Спинраза (МНН нусинерсен)	8	47%	21	28%	4	19%
Эврисди (МНН ридиплам)	6	35%	5	7%	1	5%
Золгенсма (МНН онасемноген абепарвовек)	0	0%	0	0%	0	0%
Другое (бранаплан)	1	6%	0	0%	0	0%
Не получал	2	12%	12	16%	16	76%

В настоящий момент времени в мире известны 4 вида лекарственных препаратов, которые имеют патогенетический механизм действия, а именно воздействуют на различные локусы пораженных генов SMN1 и SMN2. Распределение по объёму пациентов и типу представлены в таблице 16.

Заключение. Для получения достоверных результатов необходимо дополнительное обучение специалистов по работе с регистром, перевод регистра в онлайн формат с размещением на специализированном портале или сайте федерального референс- центра по орфанным заболеваниям. Промежуточные данные, полученные из 7 субъектов РФ следующие: молекулярно – генетическое тестирование и подтверждение диагноза СМА было у пациентов 1 типа в 94%, в 95% у второго типа и 95% у третьего типа пациентов со СМА, при первом типе СМА у 29% пациентов была 1 копия гена SMN2, две копии имели 24% пациентов, 3 копии – 24%, у 24% исследование проведено не было, количество копий более четырех не было представлено ни у одного пациента [ВИП2]. При первом типе СМА не имеют возможности сидеть 71% пациентов, при втором типе 29% пациентов. Садятся самостоятельно или сидят с поддержкой – 39% пациентов с первым типом СМА и 47%

пациентов со вторым типом СМА, при этом сидят без поддержки – только 24% пациентов со вторым типом СМА. При третьем типе СМА только 10% не сидит самостоятельно, остальные 90% пациентов сидят самостоятельно, с поддержкой или сидят без поддержки. При первом типе СМА не держат голову 71% пациентов, при втором типе – 32% и при третьем типе – 10% пациентов. При первом типе 65% имеют сколиоз различной степени выраженности, при втором типе – 34% и при третьем типе сколиоз наблюдается у 71% пациента. При первом типе СМА в респираторной поддержке любого типа нуждается 59% пациентов, из них 18% в неинвазивном типе и 41% в инвазивной поддержке через трахеостому, не нуждаются в респираторной поддержке 41% пациентов. При втором типе СМА не нуждаются 81%. При третьем типе ни один пациент не нуждается в респираторной поддержке. 71% пациентов первого типа могут потреблять пероральные сипинги, назогастральный путь подачи питания применяется у 12% и у 18% стоит гастростома. При втором типе СМА необходимость в зондовом питании есть только у 2% пациентов, 47% нуждаются в пероральных препаратах или сипингах. При третьем типе СМА все пациенты могут питаться самостоятельно и нуждаются в пероральных препаратах для поддержания нормальной мышечной массы.

Выводы. Впервые созданный, Федеральный Регистр Пациентов с генетически подтверждённым диагнозом Спинальная - Мышечная Атрофия (ФРПСМА) позволяет оценить:

- демографические и статистические данные, с учетом реального времени течения заболевания с возможностью их распределения по группам (нуждающихся в ИВЛ, получающих патогенетическую терапию, находящихся на нутритивной поддержке и пр.)
- эффективность различных схем и курсов лечения применяемых препаратов, продуктов питания, при многопрофильной патологии;
- объем оказываемой и необходимой медицинской помощи, а также сформировать прогноз.

Федеральный Регистр Пациентов с генетически подтверждённым диагнозом Спинальная - Мышечная Атрофия (ФРПСМА) создан на базе специально разработанного программного обеспечения и позволяет вносить различную необходимую информацию. ФРПСМА имеет уровни доступа для медицинского и не медицинского персонала и включает в себя общие цели регистров заболеваний (моно- и полинозологические регистры), лекарственных средств и медицинской техники, оказания медицинской помощи, включающие клинические регистры.

Список литературы

1. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. 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
2. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1027-1049
3. NICE. Single Technology Appraisal - Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [ID1069] - Committee Papers. National Institute for Health and Care Excellence (NICE);2018.,
4. Qian Y, McGraw S, Henne J, Jarecki J, Hobby K, Yeh WS. Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study. *BMC Neurol.* 2015;15:217.
5. Butchbach ME. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci.* 2016;3:7.
6. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* 2012;11(5):443-452.)
7. Lisa Beltera, Suzanne F. Cookb, Thomas O. Crawfordc, Jill Jareckia, Cynthia C. Jonesd, John T. Kissele, Mary Schrotha and Kenneth Hobbya/ An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteristics of SMA members/*Journal of Neuromuscular Diseases* 5 (2018) 167–176 DOI 10.3233/JND-170292
8. Richard S. Finkela, John W. Dayb et. All /RESTORE: A Prospective Multinational Registry of Patients with Genetically Confirmed Spinal Muscular Atrophy - Rationale and Study Design/*Journal of Neuromuscular Diseases* 7 (2020) 145–152 DOI 10.3233/JND-190451.
9. Yi Wei MSc, Anna McCormick MD, Alex MacKenzie MD PhD et all. /The Canadian Neuromuscular Disease Registry: Connecting patients to national and international research opportunities/*Paediatrics & Child Health*, 2018, 20–26 doi: 10.1093/pch/pxx125.
10. Victoria L. Hodgkinson, Maryam Oskoui, Joshua Lounsberry et.all /A National Spinal Muscular Atrophy Registry for Real-World Evidence/*Can J Neurol Sci.* 2020; 47: 810–815doi:10.1017/cjn.2020.111).
11. Anna Ambrosini, Daniela Calabrese, Francesco Maria Avato et. All /The Italian neuromuscular registry: a coordinated platform where patient organizations and clinicians collaborate for data collection and multiple usage/ *Ambrosini et al. Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:176 <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0918-z>.

12 В.И. Стародубов, О.В. Зеленова, И.П. Витковская, С.И. Абрамов, Ю.И. Оськов, С.А. Стерликов/ Научно-практический рецензируемый журнал "Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики" №4-2020/<https://healthproblem.ru/magazines?text=546>.

References

1. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. 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
- 2 Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1027-1049
- 3 NICE. Single Technology Appraisal - Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [ID1069] - Committee Papers. National Institute for Health and Care Excellence (NICE);2018.,
- 4 Qian Y, McGraw S, Henne J, Jarecki J, Hobby K, Yeh WS. Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study. *BMC Neurol.* 2015;15:217.
- 5 Butchbach ME. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci.* 2016;3:7.
- 6 Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* 2012;11(5):443-452.)
- 7 Lisa Beltera, Suzanne F. Cookb, Thomas O. Crawfordc, Jill Jareckia, Cynthia C. Jonesd, John T. Kissele, Mary Schrotha and Kenneth Hobbya/ An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteristics of SMA members/*Journal of Neuromuscular Diseases* 5 (2018) 167–176 DOI 10.3233/JND-170292
- 8 Richard S. Finkela, John W. Dayb et. All /RESTORE: A Prospective Multinational Registry of Patients with Genetically Confirmed Spinal Muscular Atrophy - Rationale and Study Design/*Journal of Neuromuscular Diseases* 7 (2020) 145–152 DOI 10.3233/JND-190451.
- 9 Yi Wei MSc, Anna McCormick MD, Alex MacKenzie MD PhD et all. /The Canadian Neuromuscular Disease Registry: Connecting patients to national and international research opportunities/*Paediatrics & Child Health*, 2018, 20–26 doi: 10.1093/pch/pxx125.

10 Victoria L. Hodgkinson, Maryam Oskoui, Joshua Lounsberry et.al /A National Spinal Muscular Atrophy Registry for Real-World Evidence/Can J Neurol Sci. 2020; 47: 810–815doi:10.1017/cjn.2020.111).

11 Anna Ambrosini, Daniela Calabrese, Francesco Maria Avato et. All /The Italian neuromuscular registry: a coordinated platform where patient organizations and clinicians collaborate for data collection and multiple usage/ Ambrosini et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:176 <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0918-z>.

12. V.I. Starodubov, O.V. Zelenova, I.P. Vitkovskaya, S.I. Abramov, YU.I. Os'kov, S.A.

Sterlikov. / Pervoe observacionnoe epidemiologicheskoe issledovanie po opredeleniyu rasprostrannosti spinal'no – myshechnoj atrofii na territorii Rossijskoj Federacii / [The First observational epidemiological study to determine the prevalence of spinal muscular atrophy in the Russian aafederation/] Nauchno-prakticheskij recenziruemyj zhurnal "Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki" №4 2020/<https://healthproblem.ru/magazines?text=546>. (in Russian)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Кобякова Ольга Сергеевна - доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.

e-mail: kobyakovaos@mednet.ru, ORCID 0000-0001-6555-5881. SPIN-код: 1373-0903

Стародубов Владимир Иванович - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11. e-mail: starodubov@mednet.ru ORCID 0000-0002-3625-4278. SPIN-код: 7223-9834

Витковская Ирина Петровна – кандидат медицинских наук. Заместитель главного врача по организационно-методической работе. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» e-mail: VitkovskayaIP@zdrav.mos.ru. ORCID 0000-0002-0740-1558. SPIN-код: 2970-0361

Зеленова Ольга Владимировна - доктор медицинских наук, Главный научный сотрудник отдела научных основ организации здравоохранения ФГБУ «ЦНИИОИЗ Минздрава России», Москва ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и

информатизации здравоохранения» Минздрава России, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11, e-mail: zelenova@mednet.ru; ORCID 0000-0002-9297-275X. SPIN-код: 8913-8349

Абрамов Сергей Иванович – научный сотрудник отдела научных основ организации здравоохранения ФГБУ «ЦНИИОИЗ Минздрава России», Москва, ФГБУ «Центральный Научно – исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11., e-mail: abramov@mednet.ru, ORCID: 0000-0002-4352-7633. SPIN-код: 5970-2794

Оськов Юрий Иванович – заведующий отделением статистики специализированных служб, ФГБУ «Центральный Научно – исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11. e-mail: oskovyi@mail.ru ORCID:0000-0002-3659-2699. SPIN-код: 3844-5047

Information about authors

Kobyakova Olga Sergeevna - professor, PhD in medical science, director in Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Dobrolyubova str. 11, Moscow, 127254, Russia. e-mail: kobyakovaos@mednet.ru, ORCID 0000-0001-6555-5881. SPIN-код: 1373-0903

Starodubov Vladimir Ivanovich - professor, academic RAN, PhD in medical science, research supervisor in Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Dobrolyubova str. 11, Moscow, 127254, Russia. e-mail: starodubov@mednet.ru, ORCID 0000-0002-3625-4278. SPIN-код: 7223-9834

Zelenova Olga Vladimirovna - MD, PhD, Head of Health Technology Assessment Department Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Russia, Moscow, Dobrolyubova str, 11, 127254, e-mail: zelenova@mednet.ru; ORCID 0000-0002-9297-275X. SPIN-код: 8913-8349

Vitkovskaya Irina Petrovna – PhD, Deputy chief medical officer for organizational and methodological work. State budgetary institution of health care of the city of Moscow "Morozovskaya children's city clinical hospital Of the Department of health of the city of Moscow», e-mail: VitkovskayaIP@zdrav.mos.ru. ORCID0000-0002-0740-1558. SPIN-код: 2970-0361

Abramov Sergey Ivanovich - Chief specialist of the Department of medical statistics, Central Research Institute of healthcare organization and Informatization, Ministry of health of the Russian Federation, 11 Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russia, e-mail: abramov@mednet.ru, SPIN code: 5970-2794, ORCID: 0000-0002-4352-7633

Oskov Yuri Ivanovich -head of the Department of statistics of specialized services, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 11 Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russia. SPIN-код: 3844-5047

Статья получена: 01.05.2021 г.
Принята к публикации: 28.06.2021 г.