

УДК 614.2

DOI 10.24412/2312-2935-2022-3-393-409

ПЕРВОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ НЕ ИНТЕРВЕНЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

И.П. Витковская¹, О.В. Зеленова², С.А. Стерликов³, С.И. Абрамов³, В.И. Стародубов³

¹ГБУ здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, г. Москва

²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр Хирургии имени А. В. Вишневского Минздрава России, г. Москва.

³ФГБУ «Центральный научно – исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России», г. Москва.

После создания фонда поддержки детей с тяжёлыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круга Добра» в начале 2021 года Указом Президента от 05.01.2021 № 16 у каждого пациента с некоторыми орфанными заболеваниями, включая спинальную мышечную атрофию (СМА), появилась реальная возможность получения дорогостоящей патогенетической терапии и средств реабилитации. Проблемы сбора и анализа информации по распространённости и заболеваемости спинальной мышечной атрофии отражаются на доступности патогенетической терапии для пациентов и планированию закупок. Прогнозирование закупок невозможно без достоверной информации о количестве пациентов в каждом субъекте. Для решения вопроса необходимо создание Федерального регистра пациентов со СМА, но на первом этапе необходимо проведение не интервенционного обсервационного исследования.

Цель настоящего исследования – создание прототипа клинического динамического регистра пациентов с генетически подтвержденным диагнозом 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 включены данные о 763 пациентах СМА, проживающих в 41 субъекте РФ, численность населения в которых составляет 113 139 023 человек (77 % от численности населения РФ). В исследование включались все пациенты с 0 лет, включая взрослых с диагнозом СМА I-IV типов. Отдельно анализировались вновь выявленные пациенты с генетически подтвержденным диагнозом СМА. В ряде анализируемых случаев (описаны по тексту) IV тип СМА исключали, поскольку по клиническим рекомендациям данный тип заболевания не требует патогенетического или паллиативного лечения, а пациенты развиваются как нормальные индивидуумы в общей популяции.

Результаты: в настоящий момент времени в Российской Федерации доступны 4 вида лекарственных препаратов, которые имеют патогенетический механизм действия, а именно воздействуют на различные локусы пораженных генов SMN1 и SMN2. Патогенетическая терапия проводится у 262 пациентов, частота проведения патогенетической терапии – 38,0%; 95%ДИ 34,5-41,7.

Выводы Проведение патогенетической терапии зависит от типа СМА ($p < 0,001$), и не выявлена ассоциация между проведением патогенетической терапии с числом копий генов SMN2 (1 копия – 9 из 15; 2 копии – 47 из 83; 3 копии – 100 из 189; 4 копии – 7 из 15; 5 и более копий – 11 из 32; $p = 0,3$).

Ключевые слова: Спинально – мышечная атрофия, СМА, SMN2 ген, клинический динамический регистр пациентов, орфанные заболевания, не интервенционное наблюдательное исследование.

THE FIRST PROSPECTIVE MULTICENTER NON - INTERVENTIONAL OBSERVATIONAL STUDY OF THE PREVALENCE OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN THE RUSSIAN FEDERATION

I.P. Vitkovskaya¹, O.V. Zelenova², S.A. Sterlikov³, S.I. Abramov³, V.I. Starodubov³

¹*GBU 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»*

²*FGBU NMITS A.V. Vishnevsky Municipal Hospital of Surgery, Moscow.*

³*FGBU "Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare of the Ministry of Health of Russia", Moscow.*

After the foundation for the support of children with severe life-threatening and chronic diseases, including rare (orphan) diseases of the "Circle of Good" was established in early 2021 by Presidential Decree No. 16 dated 05.01.2021, every patient with certain orphan diseases, including spinal muscular atrophy (SMA), had a real opportunity to learn expensive pathogenetic therapy and rehabilitation tools. The problems of collecting and analyzing information on the prevalence and incidence of spinal muscular atrophy affect the availability of pathogenetic therapy for patients and procurement planning. Forecasting purchases is impossible without reliable information about the number of patients in each subject. To solve the issue, it is necessary to create a Federal register of patients with SMA, but at the first stage it is necessary to conduct a non-interventional observational study.

The purpose of this study is to create a prototype of a clinical dynamic register of patients with a genetically confirmed diagnosis of SMA, which allows to enter clinical data on each SMA patient at the regional level, with subsequent changes depending on the clinical effectiveness of pathogenetic therapy and the patient's condition.

The study design is a prospective multicenter non-interventional observational study. The study included data on 763 SMA patients living in 41 subjects of the Russian Federation, the population of which is 113,139,023 people (77% of the population of the Russian Federation). The study included all patients from 0 years of age, including adults diagnosed with type I-IV SMA. Newly identified patients with a genetically confirmed diagnosis of SMA were analyzed separately. In a number of analyzed cases (described in the text), type IV SMA was excluded, since according to clinical recommendations, this type of disease does not require pathogenetic or palliative treatment, and patients develop as normal individuals in the general population.

Results: Currently, 4 types of drugs are available in the Russian Federation that have a pathogenetic mechanism of action, namely, they affect various loci of the affected SMN1 and SMN2 genes. Pathogenetic therapy is performed in 262 patients, the frequency of pathogenetic therapy is 38.0%; 95% CI 34.5-41.7.

Conclusions: Pathogenetic therapy depends on the type of SMA ($p < 0.001$), and no association was found between pathogenetic therapy with the number of copies of SMN2 genes (1 copy – 9 out of 15; 2 copies – 47 out of 83; 3 copies – 100 out of 189; 4 copies – 7 out of 15; 5 or more copies – 11 out of 32; $p = 0.3$).

Keywords: Spinal muscular atrophy, SMA, SMN2 gene, clinical dynamic patient registry, orphan diseases, non-interventional observational study.

Актуальность. После создания фонда поддержки детей с тяжёлыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круга Добра» в начале 2021 года Указом Президента от 05.01.2021 № 16 "О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, "Круг добра" у каждого пациента с некоторыми орфанными заболеваниями, включая спинальную мышечную атрофию (СМА), появилась реальная возможность получения дорогостоящей патогенетической терапии и средств реабилитации. Проблемы сбора и анализа информации по распространённости и заболеваемости спинальной мышечной атрофии отражаются на доступности патогенетической терапии для пациентов и планированию закупок. Прогнозирование закупок невозможно без достоверной информации о количестве пациентов в каждом субъекте. Для решения вопроса необходимо создание Федерального регистра пациентов со СМА, но на первом этапе необходимо проведение не интервенционного обсервационного исследования.

Во многих странах Европы и Америки проводятся проспективные исследования по сбору и анализу клинико-социальных аспектов диагностики и рутинной практики пациентов СМА различных типов. Основными трудностями в сборе информации одинаковые 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. 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 [1]. Другое исследование RESTORE, включает в себя не только данные по США, но и по 25 другим странам, также представляет собой проспективное мультицентровое обсервационное исследование, переменные, которые собирает регистр, совпадает с аналогами, на 3 января 2020 года

содержит данные о 64 **новых** пациентах, что, по мнению авторов, дает возможность детальной оценки как краткосрочных, так и долгосрочных исходов заболевания [2].

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 [3]. В настоящее время на март 2020 года, регистр включает в себя данные из 31 клиники Канады, работающие с пациентами нейро – мышечными заболеваниями и содержит данные о 250 пациентах СМА [4].

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 [5].

В 25 регионах 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, в России в течение 2019 года ожидалась регистрация от 1203 до 1776 пациентов с I, II, III типами СМА. По типам СМА – первым типом 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 [6].

Цель настоящего исследования. Создание прототипа клинического динамического регистра пациентов с генетически подтвержденным диагнозом 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 включены данные о 763 пациентах СМА, проживающих в 41 субъекте РФ, численность населения в которых составляет 113 139 023 человек (77 % от численности населения РФ) (рис.1).



Рисунок 1. Субъекты Российской Федерации, включенные в исследование СМА

В исследование включались все пациенты с 0 лет, включая взрослых с диагнозом СМА I-IV типов. Отдельно анализировались вновь выявленные пациенты с генетически подтвержденным диагнозом СМА. В ряде анализируемых случаев (описаны по тексту) IV тип СМА исключали, поскольку по клиническим рекомендациям данный тип заболевания не требует патогенетического или паллиативного лечения, а пациенты развиваются как нормальные индивидуумы в общей популяции. У 34 пациентов (4,5%) тип СМА не удалось определить (не определённый тип СМА – НОП), в связи с чем они не включались в графы таблицы, однако учитывались при расчёте экстенсивных показателей. Подтипы СМА классифицировались 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. Детальное описание программы представлено в статье, опубликованной в 2021 году.

Рассчитывали экстенсивные и интенсивные показатели, 95% доверительные интервалы для номинальных признаков. Статистическую значимость различий для количественных данных (возраст) рассчитывали с использованием метода Мана-Уитни, анализ статистической значимости различий в таблицах кросс-табуляции проводили с использованием точного критерия Фишера. Гендерная ассоциация по типам СМА (с учётом медианного возраста) анализировалась методом сопоставление с популяционной возрастной группой [7]

Рассчитывали долю мужчин в группе СМА и в популяционной группе, в которую попадала медиана возраста пациентов с соответствующим типом СМА.

В случае пропущенных клинических данных они удалялись из расчёта экстенсивного показателя частоты явления.

Статистическая обработка информации проводилась с использованием языка R (R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

Результаты и обсуждение.

Получены и проанализированы данные из 41 субъекта РФ: молекулярно – генетическое тестирование и подтверждение диагноза СМА было у пациентов I типа в 94%, в 95% у II типа и 95% у III типа пациентов со СМА, 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. Различия возраста пациентов с различными типами СМА были статистически значимы ($p < 0,001$).

Отношение мужчин к женщинам составляет 410:353 (доля мужчин составляет 53,7%; 95%ДИ 50,1-57,2). Учитывая то, что это преимущественно дети (медианный возраст составляет 11,5 лет), это малосущественно отличается от популяционного значения для детей 7-14 лет (2020 г. – 51,3%) – $p = 0,5$. Статистически значимых отклонений доли мужчин от таковой в соответствующих возрастных группах популяции не выявлено. Таким образом, заболевание не является гендерно-чувствительным.

Таблица 1

Анализ социально – демографических и генетических показателей пациентов различными типами заболевания

| <i>тип СМА</i> | | | | |
|---|-----------|-----------|------------|------------|
| | <i>I</i> | <i>II</i> | <i>III</i> | <i>IV</i> |
| Количество пациентов (Абс) | 158 | 331 | 173 | 67 |
| % (с IV типом и НОП) | 20,7 | 43,4 | 22,7 | 8,8 |
| 95%ДИ (с IV типом и НОП) | 18,0-23,8 | 39,9-46,9 | 19,9-25,8 | 7,0-11,0 |
| % (без IV типа и НОП) | 23,9 | 50 | 226,1 | |
| 95% ДИ (без IV типа и НОП) | 20,8-27,3 | 46,2-53,8 | 23,0-29,7 | |
| Охват генетическим тестированием | | | | |
| абс. | 130 | 308 | 142 | 6 |
| % | 82,3 | 93,1 | 82,1 | 9,0 |
| 95%ДИ | 75,6-87,4 | 90,0-95,3 | 75,7-87,1 | 4,2-18,2 |
| Число копий гена в каждом типе | | | | |
| 1 | 6,9 | 4,1 | 3,4 | 0,0 |
| 2 | 56,9 | 18,8 | 10,3 | 0,0 |
| 3 | 29,2 | 67,6 | 59,8 | 25,0 |
| 4 | 1,4 | 3,5 | 9,2 | 0,0 |
| больше 4 | 5,6 | 5,9 | 17,2 | 75,0 |
| Возраст, лет (абс) | | | | |
| меньше 2 (абс) | 27 | 13 | 0,0 | 0,0 |
| % | 17,1 | 3,9 | 0,0 | 0,0 |
| от 2 до 6 (абс) | 57 | 69 | 18,0 | 0,0 |
| % | 36,1 | 20,9 | 10,5 | 0,0 |
| больше 6 (абс.) | 74 | 248 | 153,0 | 66,0 |
| % | 46,8 | 75,2 | 89,5 | 100,0 |
| нет данных | 0 | 1 | 2 | 1 |
| Возраст (Квантили) | | | | |
| 0% | 0,1 | 1,6 | 2,6 | 9,4 |
| 25% | 2,5 | 6,1 | 9,7 | 35,0 |
| 50% | 5,7 | 10,2 | 13,5 | 53,3 |
| 75% | 11,7 | 14,8 | 19,3 | 65,1 |
| 100% | 68,1 | 70,9 | 65,4 | 82,5 |
| Гендерная ассоциация с учетом возраста | | | | |
| Мужчины, абс | 93 | 164 | 97 | 37 |
| Женщины, абс | 65 | 166 | 76 | 30 |
| % Мужчин | 58,9 | 49,7 | 56,1 | 55,2 |
| 95%ДИ | 51,1-66,2 | 44,3-55,1 | 48,6-63,3 | 43,4-66,5 |
| Медиана возраста | 5,7 | 10,2 | 13,5 | 55,3 |
| Популяционная группа сопоставления | 5-6 лет | 7-14 лет | 7-14 лет | 55-64 года |
| % Мужчин для возрастной группы | 51,4 | 51,3 | 51,3 | 43,4 |
| p | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 |

Таблица 2

Анализ клинических симптомов и связи с типом заболевания спинальной мышечной атрофией

| <i>тип СМА</i> | | | | |
|--------------------------------------|-----------|-----------|------------|-----------|
| | <i>I</i> | <i>II</i> | <i>III</i> | <i>IV</i> |
| Возможность удерживать голову | | | | |
| Держит | 72 | 239 | 148 | 58 |
| Не держит | 56 | 30 | 4 | 9 |
| % функции | 56,3 | 88,8 | 97,4 | 86,6 |
| 95%ДИ | 47,6-64,5 | 84,5-92,1 | 93,4-99,0 | 76,4-92,8 |
| Способность сидеть | | | | |
| Да | 62 | 229 | 143 | 56 |
| Нет | 66 | 40 | 4 | 9 |
| % функции | 48,4 | 85,1 | 97,3 | 86,2 |
| 95%ДИ | 40,0-57,0 | 80,4-88,9 | 93,2-98,9 | 75,7-92,5 |
| Способность ходить | | | | |
| Да | 21 | 51 | 99 | 38 |
| Нет | 129 | 269 | 68 | 25 |
| % функции | 14,0 | 15,9 | 59,3 | 60,3 |
| 95%ДИ | 9,3-20,5 | 12,3-20,3 | 51,7-66,4 | 48,0-71,5 |
| Наличие сколиоза | | | | |
| Есть | 79 | 206 | 104 | 28 |
| Нет | 34 | 44 | 27 | 18 |
| % | 69,9 | 82,4 | 79,4 | 60,9 |
| 95%ДИ | 60,9-77,6 | 77,2-86,6 | 71,7-85,4 | 46,5-73,6 |
| Респираторная поддержка | | | | |
| Проводится | 72 | 42 | 13 | 12 |
| не проводится | 61 | 229 | 134 | 53 |
| % | 54,1 | 15,5 | 8,8 | 18,5 |
| 95% ДИ | 45,7-62,4 | 11,7-20,3 | 5,2-14,5 | 10,9-29,6 |
| Наличие трахеостомы | | | | |
| Да | 42 | 12 | 2 | 6 |
| Нет | 88 | 259 | 145 | 57 |
| % | 32,3 | 4,4 | 1,4 | 9,5 |
| 95% ДИ | 24,9-40,8 | 2,6-7,6 | 0,4-4,8 | 4,4-19,3 |

Таблица 3

Анализ ассоциации количества генов SMN2 с полом и клиническими симптомами
заболеванием

| <i>Число копий гена SMN2</i> | | | | | |
|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5+ |
| Гендерная ассоциация | | | | | |
| Мужчин | 5 | 41 | 98 | 5 | 12 |
| Женщин | 10 | 42 | 91 | 10 | 20 |
| % Мужчин | 33,3 | 49,4 | 51,9 | 33,3 | 37,5 |
| 95%ДИ | 15,2-58,3 | 38,9-59,9 | 44,8-58,9 | 10,9-52,0 | 22,9-54,8 |
| Способность удерживать голову | | | | | |
| Держит | 9 | 55 | 167 | 15 | 31 |
| Не держит | 6 | 27 | 18 | 0 | 1 |
| % функции | 60,0 | 67,1 | 90,3 | 100,0 | 96,9 |
| 95%ДИ | 35,7-80,2 | 56,3-76,3 | 85,1-93,8 | 79,6-100,0 | 84,3-99,4 |
| Способность сидеть | | | | | |
| Может сидеть | 9 | 43 | 162 | 15 | 30 |
| Не может сидеть | 6 | 38 | 23 | 0 | 2 |
| % функции | 60,0 | 53,1 | 87,6 | 100,0 | 93,8 |
| 95%ДИ | 35,7-80,2 | 42,3-63,6 | 82,0-91,6 | 79,6-100,0 | 79,9-98,3 |
| Способность ходить | | | | | |
| Может ходить | 6 | 14 | 34 | 6 | 11 |
| Не может ходить | 9 | 68 | 148 | 9 | 18 |
| % функции | 40,0 | 17,1 | 18,7 | 40,0 | 37,9 |
| 95%ДИ | 19,8-64,3 | 10,5-26,6 | 13,7-25,0 | 19,8-64,3 | 22,7-56,0 |
| Респираторная поддержка | | | | | |
| Проводится | 4 | 33 | 34 | 2 | 4 |
| Не проводится | 11 | 50 | 153 | 13 | 28 |
| % функции | 26,7 | 39,8 | 18,2 | 13,3 | 12,5 |
| 95%ДИ | 10,9-52,0 | 29,9-50,5 | 13,3-24,3 | 3,7-37,9 | 5,0-28,1 |
| Наличие трахеостомы | | | | | |
| Да | 3 | 66 | 10 | 0 | 1 |
| Нет | 12 | 61 | 177 | 15 | 31 |
| % | 20,0 | 52,0 | 5,3 | 0 | 3,1 |
| 95%ДИ | 7,0-45,2 | 43,3-60,5 | 2,9-9,6 | 0,0-20,4 | 0,6-15,7 |

При I типе не имеют возможности сидеть - 71% пациентов, при II типе 29% пациентов не может самостоятельно сидеть или сидят с поддержкой – 39%, при этом сидят самостоятельно и без поддержки – 32%. 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 неинвазивном типе 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.

Анализ возможной связи между клиническими проявлениями и количеством генов SMN2 показал следующее: малое число копий SMN2 соответствует более тяжёлому течению заболевания. Удалив данные по IV типу заболевания, т.к. у него были представлены нулевые значения, получена статистически значимая разница частот ($p=0,003$). Ассоциации между полом и наличием копий гена SMN2 не выявлено, признак не является гендерно-сцепленным ($p=0,3$). Ассоциация держания головы с числом копий гена SMN2 была статистически значимой ($p<0,001$): чем больше копий, тем выше вероятность держания головы. Способность сидеть ассоциируется примерно одинаково и со степенью СМА, и с числом генов SMN ($p<0,001$). Способность ходить в большей мере соотносится с типом СМА ($p<0,001$), чем с числом копий гена SMN2 (изменения носят несистематический характер, хотя частоты признака в группах тоже статистически значимо различаются – $p=0,02$). Ассоциации сколиоза с типом СМА не выявлено (хотя частоты и непропорциональны – $p=0,003$; вероятно – за счёт IV типа), так же, как и ассоциации сколиоза с числом копий генов SMN ($p=0,07$).

Ассоциация респираторной поддержки достоверно соотносится с типом СМА ($p<0,001$), в меньшей мере – с числом копий SMN2 ($p=0,001$). Ассоциация наличия трахеостомы с типом СМА и числом копий гена SMN2: трахеостома – в принципе явление характерное для I типа СМА ($p<0,001$), а также трахеостома ассоциирована с числом копий гена SMN2 ($p<0,001$). При наличии 2 копий у 50% зафиксировано наличие трахеостомы.

Статистически значимой в ассоциации хирургического пособия с типом СМА ($p=0,8$) и числом копий SMN2 (1 копия – 0 из 8; 2 копии – 6 из 34; 3 копии – 15 из 72; 4 копии – 1 из 3; 5 и более копий – 3 из 17) не обнаружено ($p=0,7$).

У пациентов с I типом заболевания энтеральное питание сохранено в 84,3% случаев и еще в 11,2% случаев тип питания был смешанным, парентеральный путь введения лечебного питания присутствовал только у 4,5% пациентов. У пациентов с II типом заболевания энтеральное питание было в 98,9% случаев, при III типе в 99,3%, при IV типе в 89,1%. Из всех 573 пациентов в парентеральном типе питания нуждались только 4% пациентов. 16% пациентов I типа нуждались в энтеральном зондовом питании через гастростому, 16,8% -

питаются через назогастральный зонд. При втором типе заболевания постановка гастростомы потребовалась в 1,2 % случаев и в 0,8% при втором типе.

Таблица 4

Анализ использования лекарственных и нелекарственных средств терапии и поддержки при различных типах заболевания

| <i>тип СМА</i> | | | | |
|---------------------------------|-----------|-----------|------------|-----------|
| | <i>I</i> | <i>II</i> | <i>III</i> | <i>IV</i> |
| Хирургическое пособие | | | | |
| Да | 11 | 22 | 7 | 1 |
| Нет | 37 | 83 | 36 | 3 |
| % | 22,9 | 21,0 | 16,3 | 25,0 |
| 95% ДИ | 13,3-36,5 | 14,3-29,7 | 8,1-30,0 | 4,6-69,9 |
| Патогенетическая терапия | | | | |
| Да | 79 | 162 | 45 | 1 |
| Нет | 79 | 169 | 128 | 66 |
| % | 50,0 | 48,9 | 26,0 | 1,5 |
| 95% ДИ | 42,3-57,7 | 43,6-54,3 | 20,0-33,0 | 0,3-8,0 |
| Респираторная поддержка | | | | |
| Проводится | 72 | 42 | 13 | 12 |
| не проводится | 61 | 229 | 134 | 53 |
| % | 54,1 | 15,5 | 8,8 | 18,5 |
| 95% ДИ | 45,7-62,4 | 11,7-20,3 | 5,2-14,5 | 10,9-29,6 |
| Наличие трахеостомы | | | | |
| Да | 42 | 12 | 2 | 6 |
| Нет | 88 | 259 | 145 | 57 |
| % | 32,3 | 4,4 | 1,4 | 9,5 |
| 95% ДИ | 24,9-40,8 | 2,6-7,6 | 0,4-4,8 | 4,4-19,3 |
| Нутритивная поддержка | | | | |
| Энтеральное | | | | |
| абс. | 113 | 265 | 146 | 49 |
| % | 84,3 | 98,9 | 99,3 | 89,1 |
| Парентеральное | | | | |
| абс. | 6 | 1 | 0 | 0 |
| % | 4,5 | 0,4 | 0 | 0 |
| Смешанное | | | | |
| абс. | 15 | 2 | 1 | 6 |
| % | 11,2 | 0,7 | 0,7 | 10,9 |
| Энтеральное питание | | | | |
| Питается самостоятельно | | | | |
| абс. | 88 | 253 | 144 | 44 |
| % функции | 67,2 | 98,1 | 100,0 | 80 |
| Гастростома | | | | |
| абс. | 21 | 3 | 0 | 5 |
| % | 16,0 | 1,2 | 0 | 9,1 |
| Назогастральный зонд | | | | |
| абс. | 22 | 2 | 0 | 6 |
| % | 16,8 | 0,8 | 0 | 10,9 |
| Патогенетические ЛП | | | | |
| Branaplan | | | | |

| | | | | |
|-----------------------|------|------|------|-------|
| абс. | 2 | | | |
| % | 1,4 | | | |
| Risdiplamum | | | | |
| абс. | 21 | 45 | 5 | |
| % | 14,3 | 13,9 | 3,1 | |
| Spinraza | | | | |
| абс. | 52 | 113 | 40 | |
| % | 35,4 | 35 | 24,5 | |
| Zolgensma | | | | |
| абс. | 4 | 4 | 0 | |
| % | 2,7 | 1,2 | 0 | |
| Не назначалась | | | | |
| абс. | 68 | 161 | 118 | 62 |
| % | 46,3 | 49,8 | 72,4 | 100,0 |

В настоящий момент времени в Российской Федерации доступны 4 вида лекарственных препаратов, которые имеют патогенетический механизм действия, а именно воздействуют на различные локусы пораженных генов SMN1 и SMN2. Патогенетическая терапия проводится у 262 пациентов, частота проведения патогенетической терапии – 38,0%; 95%ДИ 34,5-41,7. Проведение патогенетической терапии зависит от типа СМА ($p < 0,001$), и не выявлена ассоциация между проведением патогенетической терапии с числом копий генов SMN2 (1 копия – 9 из 15; 2 копии – 47 из 83; 3 копии – 100 из 189; 4 копии – 7 из 15; 5 и более копий – 11 из 32; $p=0,3$).

Таблица 5

Использование средств реабилитации у пациентов различными типами заболевания

| <i>тип СМА</i> | | | | |
|---|-----------|-----------|------------|-----------|
| | <i>I</i> | <i>II</i> | <i>III</i> | <i>IV</i> |
| Использование вспомогательных средств передвижения | | | | |
| Да | 79 | 154 | 69 | 32 |
| Нет | 4 | 5 | 14 | 0 |
| % использования | 95,2 | 96,9 | 83,1 | 100,0 |
| 95% ДИ | 88,3-98,1 | 92,9-98,6 | 73,7-89,7 | 89,3-100 |
| Эрготерапия | | | | |
| Да | 8 | 20 | 15 | 6 |
| Нет | 85 | 177 | 97 | 34 |
| % использования | 8,6 | 10,2 | 13,4 | 15,0 |
| 95% ДИ | 4,4-16,1 | 6,7-15,2 | 8,3-20,9 | 7,1-29,1 |
| Стретчинг | | | | |
| Да | 14 | 14 | 14 | 0 |
| Нет | 84 | 188 | 101 | 40 |
| % использования | 14,3 | 6,9 | 12,2 | 0 |

| | | | | | |
|----------------------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 95% ДИ | | | | |
| Массаж | | | | | |
| | Да | 106 | 223 | 119 | 44 |
| | Нет | 15 | 11 | 9 | 13 |
| | % использования | 87,6 | 95,3 | 93,0 | 77,2 |
| | 95% ДИ | 80,6-92,3 | 91,8-97,4 | 87,2-96,3 | 64,8-86,2 |
| Бальнеологическое лечение | | | | | |
| | Да | 19 | 28 | 13 | 4 |
| | Нет | 41 | 79 | 42 | 32 |
| | % использования | 31,7 | 26,2 | 23,6 | 11,1 |
| | 95% ДИ | 21,3-44,2 | 18,8-35,2 | 14,4-36,3 | 4,4-25,3 |
| Физиотерапия | | | | | |
| | Да | 69 | 164 | 100 | 45 |
| | Нет | 24 | 25 | 12 | 10 |
| | % использования | 74,2 | 86,8 | 89,3 | 81,8 |
| | 95% ДИ | 64,5-82,0 | 81,2-90,0 | 82,2-93,8 | 69,7-89,8 |

Как видно из таблицы 5, вспомогательные средства передвижения при I типе заболевания используются в 95,2% случаев, при II типе - в 96,9% случаев и при III типе в 83,1% случаев. Эрготерапия, как один из эффективных методов в комплексе реабилитационных мероприятий, при I типе используется только у 8,6% пациентов, при II типе у 10,2% и при III типе – 13,4%. В чуть большем объёме используется еще один вид реабилитационной активности – **стретчинг**, который при I типе используется у 14,3% пациентов, при II типе- в 6,9%, при III типе заболевания у 12,2% пациентов. Большинству пациентов СМА доступен массаж, который используется при I типе в 87,6% случаев, при II типе у 95,3%, при III типе у 93% пациентов. Бальнеологическое лечение при I типе заболевания используется у 31,7% пациентов, при II типе у 26,2% и при III типе заболевания у 23,6% случаев. На уровне использования массажа пациентам со СМА доступна физиотерапия, которая используется при I типе у 74,2% пациентов, при II типе у 86,8% пациентов и при III типе у 89,3% пациентов.

Заключение и выводы. Таким образом, нами проведен комплексный анализ социально – демографических, генетических показателей пациентов различными типами заболевания СМА и выявлено, что СМА не является гендерно-зависимым заболеванием. Число копий гена SMN2 также не сцеплено с полом. Малое число копий SMN2 соответствует более тяжёлому течению заболевания. В частности, выявлена ассоциация числа копий SMN2 и типа СМА со способностью держать голову, сидеть, ходить, наличием трахеостомы и потребности в респираторной поддержке. Не выявлена ассоциации частоты сколиоза с типом СМА и числом генов SMN2. Потребность в парентеральном питании, либо наличии

гастростомы / назогастрального зонда испытывают в основном пациенты с I типом СМА. Частота использования средств реабилитации мало зависит от типа СМА; вероятно, это связано и их доступностью для пациентов с различными типами заболевания спинальной мышечной атрофией по данным, предоставленных из 41 субъекта российской федерации.

Список литературы

1. Lisa Beltera, Suzanne F. Cookb, at all / 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
2. 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.
3. Yi Wei, Anna McCormick, Alex MacKenzie 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.
4. 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).
5. 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>.
6. Стародубов В.И., Зеленова О.В., Витковская И.П. и др. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование по распространенности спинально – мышечной атрофии на территории Российской Федерации / Научно-практический рецензируемый журнал "Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики" №4-2020/<https://healthproblem.ru/magazines?text=546>.
7. Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Леонов С.А. Расчёт поло – возрастных и стандартизованных показателей заболеваемости. Версия 1.19 / [Электронный документ]. Режим доступа: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/Stand_incidence.zip).

References

1. Lisa Beltera, Suzanne F. Cook, et al. / 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
2. Richard S. Finkelstein, John W. Day, et al. / 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.
3. Yi Wei, Anna McCormick, Alex MacKenzie et al. / The Canadian Neuromuscular Disease Registry: Connecting patients to national and international research opportunities / Paediatrics & Child Health, 2018, 20–26 doi: 10.1093/pch/pxx125.
4. Victoria L. Hodgkinson, Maryam Oskoui, Joshua Lounsbury et al. / A National Spinal Muscular Atrophy Registry for Real-World Evidence / Can J Neurol Sci. 2020; 47: 810–815 doi:10.1017/cjn.2020.111).
5. Anna Ambrosini, Daniela Calabrese, Francesco Maria Avato et al. / The Italian neuromuscular registry: a coordinated platform where patient organizations and clinicians collaborate for data collection and multiple usage / Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:176 <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0918-z>.
6. Starodubov V.I., Zelenova O.V., Vitkovskaya I.P. и др. Первое наблюдательное эпидемиологическое исследование по распространенности спинально – мышечной атрофии на территории Российской Федерации / Научно-практический рецензируемый журнал "Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики" №4-2020/<https://healthproblem.ru/magazines?text=546>. [Starodubov V.I., Zelenova O.V., Vitkovskaya I.P. et al. / The first observational epidemiological study on the prevalence of spinal muscular atrophy in the territory of the Russian Federation. / Scientific and practical peer-reviewed journal "Current problems of healthcare and medical statistics" No.4-2020/<https://healthproblem.ru/magazines?text=546>. in Russ]
7. Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Leonov S.A. Calculation of gender-age and standardized indicators of morbidity. Version 1.19 / [Electronic document]. Access mode: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/Stand_incidence.zip]. [Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Leonov S.A. Calculation of gender-age and standardized indicators of morbidity. Version 1.19 / [Electronic document]. Access mode: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/Stand_incidence.zip]. In Russ]

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest

Сведения об авторах

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

Зеленова Ольга Владимировна - доктор медицинских наук, заведующая отделением клинико-экономической оценки медицинских технологий здравоохранения 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

Стерликов Сергей Александрович – доктор медицинских наук, заместитель руководителя Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулёза в Российской Федерации по программному мониторингу ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11. +7925-507-82-21, E-mail: sterlikov@list.ru ORCID: 0000-0001-8173-8055 . SPIN-код: 8672-4853

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

Стародубов Владимир Иванович, профессор, академик РАН, доктор медицинских наук, директор 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

Information about authors

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. ORCID 0000-0002-0740-1558

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

Sterlikov Sergey Aleksandrovich, PhD in medical sciences, Deputy Head of the Federal Monitoring Center for Counteracting the Proliferation of Tuberculosis in the Russian Federation for Program

Monitoring 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. (+ 331) 925-507-82-21 E-mail: sterlikov@list.ru ORCID: 0000-0001-8173-8055 . SPIN: 8672-4853

Abramov Sergey Ivanovich - Senior Researcher of the Department of Scientific Foundations of the Health organization, Central Research Institute of healthcare organization and Informatization, Ministry of health of the Russian Federation, 11 Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russia, E-mail: abramov@mrdnet.ru, SPIN code: 5970-2794, ORCID: 0000-0002-4352-7633

Starodubov Vladimir Ivanovich, professor, academic RAN, 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: starodubov@mednet.ru, ORCID: 0000-0002-3625-4278

Статья получена: 17.04.2022 г.
Принята к публикации: 29.06.2022 г.