

Ретроспективный анализ естественного течения спинальной мышечной атрофии 1-го типа у детей

Д.В. Влодавец¹, Н.В. Ганина², Е.С. Ильина³, А.А. Кокорина⁴, Л.М. Кузенкова⁵, Е.Ю. Сапего⁶, Д.С. Смирнов⁷, Ю.А. Шевцова⁸, А.В. Саулина⁹, А.Н. Петров⁹, Н.А. Золкин⁹, Ю.Н. Линькова⁹, А.В. Зинкина-Орихан⁹

¹Российский детский нервно-мышечный центр при ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия;

³ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГАОУ ТО «Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный центр "Надежда"», Тюмень, Россия;

⁵ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ГАОУ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия;

⁷ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

⁹ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

Retrospective analysis of the natural history of type 1 spinal muscular atrophy in children

D.V. Vlodavets¹, N.V. Ganina², E.S. Ilina³, A.A. Kokorina⁴, L.M. Kuzenkova⁵, E.Yu. Sapego⁶, D.S. Smirnov⁷, Yu.A. Shevtsova⁸, A.V. Saulina⁹, A.N. Petrov⁹, N.A. Zolkin⁹, Yu.N. Linkova⁹, A.V. Zinkina-Orikhan⁹

¹Russian Pediatric Neuro-Muscular Center at Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia;

³Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Children's Psycho-Neurological Treatment and rehabilitation center "Nadezhda", Tyumen, Russia;

⁵National Medical Research Centre of Children Health, Moscow, Russia;

⁶Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia;

⁷Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

⁸Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

⁹BIOCAD CJSC, Saint Petersburg, Russia

Цель исследования. Анализ естественного течения спинальной мышечной атрофии 1-го типа у детей с дебютом заболевания до 6 мес в российской популяции пациентов.

Материал и методы исследования. В ретроспективное многоцентровое исследование вошли данные 54 детей с установленным диагнозом спинальной мышечной атрофии 1-го типа, которые не получали терапию препаратами нусинерсен, ридислам, бранаплам, онасемноген абепарвокс-ксайой или другими антисмысловыми олигонуклеотидами/селективными модификаторами сплайсинга гена *SMN2* или генотерапевтическими препаратами для трансдукции гена *SMN1*. На основании медицинских документов собрана вся доступная информация о состоянии здоровья детей, необходимости респираторной поддержки и летального исхода или начала длительной искусственной вентиляции легких.

Результаты. Медиана времени от рождения до наступления комбинированного события (летальный исход или начало длительной респираторной поддержки), определенная с помощью метода Каплана–Мейера, составила 365 [269; 409] дней (12 мес). У 22 из 54 детей была известна дата смерти. Медиана возраста, при котором фиксировался летальный исход, составила 301,5 [181; 375] дня (9,9 мес). У 15 из 54 пациентов была известна дата начала длительной респираторной поддержки, медиана которого составила 180 [91; 276] дней (5,9 мес). У 5 из 54 детей были известны и дата начала длительной респираторной поддержки, и дата летального исхода, при этом установлено, что медиана времени от начала длительной респираторной поддержки до наступления летального исхода у этих детей составляет 361 [135; 619] день (11,87 мес).

По данным анализа подгруппы из 32 детей, для которых была доступна информация о времени начала продолжительной респираторной поддержки и/или о дате летального исхода, медиана времени от рождения до комбинированного события составила 245,5 [173; 331] дней (8,07 мес).

Заключение. В ходе ретроспективного исследования получены данные о времени начала постоянной респираторной поддержки и времени наступления летального исхода от даты рождения в отсутствие патогенетического лечения заболевания у детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа. Полученные данные в российской популяции больных детей сопоставимы с опубликованными международными данными. Эти сведения могут быть полезны для дополнительной оценки состояния здоровья пациентов, получавших препараты, влияющие на уровень белка SMN в организме, а также как опорные данные при разработке новых подходов терапии.

Ключевые слова: дети, спинальная мышечная атрофия 1-го типа, болезнь Верднига–Гоффманна, ген *SMN1*, ген *SMN2*, естественное течение.

Для цитирования: Влодавец Д.В., Ганина Н.В., Ильина Е.С., Кокорина А.А., Кузенкова Л.М., Сапего Е.Ю., Смирнов Д.С., Шевцова Ю.А., Саулина А.В., Петров А.Н., Золкин Н.А., Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В. Ретроспективный анализ естественного течения спинальной мышечной атрофии 1-го типа у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(4): 64–73. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–64–73

Objective. To analyze the natural course of type 1 spinal muscular atrophy in children with the onset of the disease up to 6 months in the Russian population.

Material and methods. The retrospective multicenter study included data of 54 children with an established diagnosis of type 1 spinal muscular atrophy who did not receive therapy with nusinersen, risdiplam, branaplam, onasemogen abeparvovec-xioi, or other antisense oligonucleotides / selective *SMN2* splicing modifiers or gene therapy drugs for *SMN1* gene transduction. Based on medical records, the scientists have collected all available information on the health status of children, the need for respiratory support and death or start of long-term mechanical ventilation.

Results. The median time from birth to the onset of the combined event (death or initiation of long-term respiratory support), determined using the Kaplan-Meier method, was 365 [269; 409] days (12 months). The date of death was known in 22 out of 54 children. The median age of death was 301,5 [181; 375] days (9,9 months). The initiation date of long-term respiratory support was known in 15 of 54 patients, the median was 180 [91; 276] days (5,9 months). Both the start date of long-term respiratory support and the date of death were known in 5 of 54 children; while it was found that the median time from the initiation of long-term respiratory support to death in these children was 361 [135; 619] day (11,87 months).

In a subgroup of 32 children with available date of initiation of long-term respiratory support and / or the date of death, the median time from birth to the combined event was 245,5 [173; 331] days (8,07 months).

Conclusion. In the course of a retrospective study, the authors obtained the information on the date of the onset of constant respiratory support and the date of death from the date of birth in the absence of pathogenetic treatment in children with type 1 spinal muscular atrophy. The data obtained in the Russian population are comparable with the published international data. This information can be useful for additional assessment of the health status of patients who received drugs affecting the level of SMN protein in the body, as well as reference data for the development of new approaches to therapy.

Key words: children, type 1 spinal muscular atrophy, Werdnig-Hoffmann disease, *SMN1* gene, *SMN2* gene, natural course.

For citation: Vlodavets D.V., Ganina N.V., Ilina E.S., Kokorina A.A., Kuzenkova L.M., Sapego E.Yu., Smirnov D.S., Shevtsova Yu.A., Saulina A.V., Petrov A.N., Zolkin N.A., Linkova Yu.N., Zinkina-Orikhan A.V. Retrospective analysis of the natural history of type 1 spinal muscular atrophy in children. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2021; 66:(4): 64–73 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-64-73

Спинальные мышечные атрофии — генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся прогрессирующей дегенерацией и гибелью двигательных нейронов передних рогов спинного мозга, а также в ряде случаев ядер ствола головного мозга [1, 2]. Спинальная мышечная атрофия с дебютом в раннем возрасте — одна из ведущих причин смертности у детей с наследственными болезнями. Распространенность этого заболевания составляет 1 случай на 10 тыс. живорождений, частота носительства мутации в гене *SMN1* оценивается как 1:54 [3, 4]. Самой распространенной молекулярно-генетической формой заболевания, на которую приходится 85–95% всех зарегистрированных случаев, является

5q-спинальная мышечная атрофия, или проксимальная спинальная мышечная атрофия [1, 5]. Это заболевание обусловлено делецией и (или) мутацией гена *SMN1* (от англ. *survival motor neuron* — ген выживания двигательного нейрона) [1, 2, 5, 6]. Ген *SMN1* расположен в области длинного плеча хромосомы 5, содержащей также ген *SMN2*. *SMN1* и *SMN2* различаются пятью нуклеотидами, один из которых находится в кодирующей области в 7-м экзоне. Это изменение последовательности влияет на сплайсинг, приводя к снижению экспрессии полноразмерного функционального белка геном *SMN2* [3, 7]. Живорожденные дети, у которых отсутствует функциональный ген *SMN1*, имеют как минимум 1 копию гена *SMN2* [1, 3].

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Влодавец Дмитрий Владимирович — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии, рук. Российского детского нервно-мышечного центра при Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева, ORCID ID: 0000-0003-2635-2752

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Ганина Наталья Викторовна — к.м.н., зав. детским неврологическим отделением Государственной Новосибирской областной клинической больницы, ORCID ID: 0000-0002-7380-9885

630087 Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130

Ильина Елена Степановна — к.м.н., зав. психоневрологическим отделением № 2 Российской детской клинической больницы, ORCID ID: 0000-0002-5496-605X

119571 Москва, Ленинский пр-т, д. 117

Кокорина Анна Александровна — врач-невролог Детского психоневрологического лечебно-реабилитационного центра «Надежда», ORCID ID: 0000-0001-5622-6226

625000 Тюмень, ул. Хохрякова, д. 80/1

Кузенкова Людмила Михайловна — д.м.н., начальник Центра детской психоневрологии, зав. отделением психоневрологии и психосоматической патологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID ID: 0000-0002-9562-3774

119296 Москва, Ломоносовский просп., д. 2, стр. 1

Сапего Елена Юрьевна — врач-невролог, начальник отдела паллиативной

медицинской помощи Областной детской клинической больницы, ORCID ID: 0000-0002-2831-8243

6620149 Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32

Смирнов Денис Сергеевич — врач-невролог, зав. отделением нейробиологии Челябинской областной детской клинической больницы, ORCID ID: 0000-0002-5173-9994

7454076 Челябинск, ул. Блюхера, д. 42 А

Шевцова Юлия Андреевна — врач-невролог детской клиники Сибирского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0003-3376-7411

8634050 Томск, Московский тракт, д. 2

Саулина Анна Валерьевна — медицинский эксперт отдела клинической разработки «Аутоиммунные и орфанные заболевания» ЗАО «БИОКАД», ORCID ID: 0000-0002-3385-2563

Петров Алексей Николаевич — ведущий SAS-аналитик отдела биостатистики ЗАО «БИОКАД», ORCID ID: 0000-0001-7083-3575

Золкин Никита Алексеевич — гл. биостатистик отдела биостатистики ЗАО «БИОКАД», ORCID ID: 0000-0002-7938-710X

Линькова Юлия Николаевна — к.м.н., дир. департамента клинической разработки ЗАО «БИОКАД», ORCID ID: 0000-0002-5463-1022

Зинкина-Орихан Арина Валерьевна — рук. отдела клинической разработки «Аутоиммунные и орфанные заболевания» ЗАО «БИОКАД», ORCID ID: 0000-0002-8499-2232

9198515 Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34 А

Установлена обратная зависимость между тяжестью течения заболевания и количеством копий гена *SMN2* [3, 8]. Показано, что пациенты с тяжелой формой спинальной мышечной атрофии 1-го типа имеют от 1 до 2 копий гена *SMN2*, у детей со спинальной мышечной атрофией 2-го типа ген *SMN2* в основном представлен 2–3 копиями, а большинство пациентов со спинальной мышечной атрофией 3-го типа имеет от 3–4 до 5–6 копий гена *SMN2* [1].

В настоящее время наиболее распространенная классификация спинальной мышечной атрофии у детей включает 3 типа в зависимости от возраста на момент дебюта заболевания и способности ребенка достигать определенных этапов моторного развития [3, 7]. Спинальная мышечная атрофия 1-го типа (младенческая форма, или болезнь Вердника–Гоффманна) — наиболее тяжелая и распространенная; этот тип имеется у более 60% пациентов [1, 9]. Заболевание характеризуется дебютом в возрасте до 6 мес, наличием таких симптомов, как выраженная мышечная слабость, мышечная гипотония, нарушение глотания; формирование двигательных навыков значительно нарушено при нормальном уровне психоречевого развития. Без применения терапии, направленной на изменение уровня белка SMN, дети со спинальной мышечной атрофией 1-го типа никогда не достигают такой вехи моторного развития, как способность сидеть без поддержки. Смерть или потребность в постоянной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) наступает до достижения ребенком двухлетнего возраста [1, 3, 7].

За последнее десятилетие в терапии заболевания осуществлен прорыв, так как впервые были разработаны препараты, способные повышать уровень белка SMN в организме человека. Первым одобренным препаратом на территории Российской Федерации стал нусинерсен (2019 г.), осенью 2020 г. в России одобрен к применению селективный модификатор сплайсинга гена *SMN2* ридиплам, в ряде стран разрешение на применение получила генная терапия для трансдукции гена *SMN1*. Эффективность перечисленных видов лечения и способность оказывать значимое влияние на течение заболевания доказаны в рамках клинических исследований [10].

Стремительные изменения в подходе к ведению пациентов подчеркнули необходимость сбора и систематизации данных о естественном течении спинальной мышечной атрофии 1-го типа в российской популяции пациентов. В первую очередь представляется важным определение такого показателя, как время до наступления летального исхода от даты рождения, а также способность к достижению определенных моторных вех развития. Определение этих показателей в рамках ретроспективного исследования в популяции российских пациентов позволит выполнять дополнительную оценку используемой терапии в клинической практике, полученные дан-

ные могут быть полезны при построении фармако-экономических моделей. Кроме того, информация о естественном течении заболевания может быть использована при разработке плана клинических исследований новых лекарственных препаратов для терапии спинальной мышечной атрофии.

Таким образом, целью ретроспективного многоцентрового исследования был анализ естественного течения спинальной мышечной атрофии 1-го типа у детей с дебютом заболевания до 6 мес.

Материал и методы исследования

Ретроспективный сбор данных о естественном течении спинальной мышечной атрофии 1-го типа у детей проводили в 8 лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) на территории Российской Федерации. На основании медицинской документации данные пациентов вносили в электронную индивидуальную регистрационную карту. В соответствии с числом записей в медицинской документации ЛПУ в регистрационной карте заполняли визиты согласно хронологическому порядку, в котором пациент посещал лечащего врача. Для каждого пациента была предусмотрена возможность внесения любого числа проведенных ранее визитов в электронную индивидуальную регистрационную карту.

Регистрировали все доступные данные анамнеза жизни, анамнеза основного заболевания, информацию о состоянии здоровья пациента на каждом визите, в том числе демографические и антропометрические показатели, данные о моторном развитии ребенка. Кроме того, собирали всю доступную информацию о времени начала использования неинвазивной и инвазивной ИВЛ и ее длительности, применяемой терапии, оперативных вмешательствах, госпитализациях, угрожающих жизни состояниях и летальных исходах. Было оценено время до начала длительной респираторной поддержки (в том числе ИВЛ через трахеостому или неинвазивной респираторной поддержки 16 ч и более в сутки не менее 2 нед) и время до наступления летального исхода отдельно. Кроме того, рассчитано время до наступления комбинированной точки в виде летального исхода или начала длительной респираторной поддержки, так как потребность в продолжительной искусственной вентиляции отражает тяжесть состояния пациента. Подход с использованием комбинированной точки считается стандартным для исследований естественного течения заболевания у детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа, а также для клинических исследований препаратов [7, 11].

В исследование включали детей мужского и женского пола, которые соответствовали следующим критериям: подтвержденный диагноз спинальной мышечной атрофии 1-го типа, дебют клинических симптомов в возрасте до 6 мес включительно и отсутствие способности самостоятельно сидеть без поддержки в течение жизни. В исследование не включали детей, которым проводилась терапия препаратами

нусинерсен, риздиплам, бранаплам, онасемноген абепаровек-ксайой или другими антисмысловыми олигонуклеотидами/селективными модификаторами сплайсинга гена *SMN2* или генотерапевтическими препаратами для трансдукции гена *SMN1*. Кроме того, не включали пациентов, информация о которых была ограничена данными о дате рождения, диагнозе спинальной мышечной атрофии 1-го типа и антропометрических показателях, т.е. включению не подлежали пациенты, у которых имеющаяся медицинская информация не содержала сведений о состоянии их здоровья и течении основного заболевания.

Статистический анализ. Исследование было ретроспективным, информация собиралась исключительно на основании данных медицинской документации, количество внесенных данных и визитов у пациентов различалось, в связи с чем использовали всю доступную информацию. Данные пациентов описывали с использованием абсолютного и относительного числа наблюдений, параметров описательной статистики (среднее, стандартное отклонение, медиана, интерквартильный размах). Статистический анализ проводили в SAS 9.4. Для описания непрерывных переменных были рассчитаны среднее, стандартное отклонение, медиана, интерквартильный размах, для категориальных — число и доля наблюдений. Оценку времени от даты рождения до даты наступления летального исхода или до даты начала длительной инвазивной ИВЛ/неинвазивной респираторной поддержки 16 ч и более в сутки не менее

2 нед, а также времени до комбинированной точки, объединяющей эти события, выполняли в днях с помощью метода Каплана–Мейера. Данные субъектов, у которых изучаемое событие не наступило, подвергали правостороннему цензурированию последней датой, доступной в электронной индивидуальной регистрационной карте.

Результаты

Сбор ретроспективных данных выполняли с июля по октябрь 2020 г. В исследование вошли данные 54 детей с датой рождения от 2008 до 2020 г. Согласно критериям включения в медицинской документации у всех детей был указан диагноз спинальной мышечной атрофии 1-го типа, у 6 (11,1%) пациентов диагноз был поставлен на основании клинико-anamnestических данных, информация о результате генетического тестирования была доступна у 48 (88,89%) пациентов, количество копий гена *SMN2* было определено у 13 (27,78%) пациентов: у 10 (18,52%) было 2 копии гена *SMN2*, у 3 (5,56%) — 3 копии. В исследовании были использованы данные 30 (55,6%) детей мужского и 24 (44,4%) женского пола. Кроме того, проанализированы имеющиеся данные о возрасте, характере питания и потребности в вентилиции легких на момент первого осмотра в ЛПУ*, где выполнялся сбор ретроспективных данных (табл. 1).

* Первый осмотр в конкретном центре, ранее ребенок мог наблюдаться в других медицинских учреждениях.

Таблица 1. Анамнестические и прочие данные пациентов, включенных в ретроспективный анализ

Table 1. Anamnestic and other data of patients included in the retrospective analysis

Параметр	Результат (n=54)	
Пол		
Мужской	n (%)	30 (55,6)
Женский	n (%)	24 (44,4)
Дебют СМА до 6 мес	n (%)	54 (100)
Возраст на момент первого осмотра в ЛПУ, дни	M±SD Me [Q1; Q3]	227,1±204,32 186 [71; 310]
Характер питания на момент первого осмотра		
самостоятельное	n (%)	39 (72,2)
через зонд	n (%)	11 (20,4)
через гастростому	n (%)	2 (3,7)
частично самостоятельно, частично зонд	n (%)	1 (1,9)
нет данных	n (%)	1 (1,9)
Потребность в вентилиции легких на момент первого осмотра		
Самостоятельное дыхание	n (%)	42 (77,8)
ИВЛ через трахеостому	n (%)	7 (13,0)
ИВЛ менее 16 ч в сутки	n (%)	4 (7,4)
Самостоятельно + неинвазивная вентилиция легких (BiPAP и др.)	n (%)	1 (1,9)

Примечание/ M — среднее значение; SD — стандартное отклонение; Me — медиана; [Q1; Q3] — первый и третий квартили. СМА — спинальная мышечная атрофия; ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение; ИВЛ — искусственная вентилиция легких.

У всех детей первые симптомы спинальной мышечной атрофии появились до 6 мес от даты рождения, дебют заболевания был представлен комплексом симптомов, среди которых, как правило, определялся ведущий. В большинстве случаев доминировал симптом мышечной слабости: он регистрировался у 53 (98,15%) детей. Отмечались также отставание моторного развития и феномен «обратного развития» — у 49 (90,75%) и 11 (20,37%) детей соответственно.

Медиана возраста детей на момент первого осмотра в ЛПУ** составила 186 [71; 310] дней (6,11 месяца). У 4 (7,41%) детей в медицинской документации не было сведений о развитии моторных навыков, у 46 (85,19%) моторные навыки, соответствующие возрасту, отсутствовали. Данные об оценке моторного развития на момент первого осмотра в ЛПУ представлены в табл. 2.

Из 4 (7,41%) детей у 1 (1,85%) ребенка с диагнозом спинальной мышечной атрофии 1-го типа (3 копии гена *SMN2*) на 10-м месяце жизни отмечалась способность поднимать и удерживать голову в течение 5–7 с лежа на животе, ребенок мог также самостоятельно переворачиваться со спины на бок, с живота на бок. При этом 2 (3,70%) детей (у одного ребенка определено 2 копии гена *SMN2*, у второго количество копий гена не определено) в возрасте 6–7 мес были способны поднимать и удерживать голову в течение 5–7 с лежа на животе, у 1 (1,85%) ребенка (количество копий гена *SMN2* не определено) в возрасте 10 мес отмечалась способность осуществлять переворот со спины на бок. Согласно оценке моторного развития в динамике ни у одного из детей, у которых имелись внесенные данные, не было прогресса в развитии моторных навыков.

Относительно вида получаемого лечения на момент первого визита, отраженного в медицинской документации, отсутствие терапии было указано у 33 (61,11%) детей, симптоматическая терапия

** Первый осмотр в конкретном центре, ранее ребенок мог наблюдаться в других медицинских учреждениях.

применялась у 11 (20,37%), массаж/ЛФК указаны у 8 (14,81%) пациентов, вальпроевую кислоту получали 2 (3,70%). На протяжении всего медицинского наблюдения, доступного по данным медицинской документации, ни у одного из 54 детей не использовалась терапия, способная влиять на уровень белка *SMN*.

В связи с ретроспективным характером анализируемых данных у ряда пациентов отсутствовала информация о возрасте на момент начала респираторной поддержки и ее длительности, в ряде случаев медицинские записи содержали информацию, полученную только на одном осмотре лечащего врача, без уточнения катамнеза. Информация о дате наступления летального исхода и дате начала длительной респираторной поддержке по отдельности была доступна менее чем у 50% включенных в исследование детей. В связи с этим медиана времени для этих событий была оценена только в подгруппах пациентов с наличием указанных событий. Так, данные о наступлении летального исхода были доступны у 22 (40,74%) из 54 детей. Медиана возраста этих детей на момент смерти составила 301,5 [181; 375]*** дня (9,91 мес****; рис. 1).

Информация о необходимости длительной респираторной поддержки (инвазивная ИВЛ/необходимость неинвазивной респираторной поддержки 16 и более часов в сутки не менее 2 недель) была доступна у 15 (27,78%) из 54 детей. Медиана возраста на момент начала длительной респираторной поддержки составила 180 [91; 276] дней (5,9 мес; рис. 2).

Для 5 пациентов были известны как дата начала длительной респираторной поддержки, так и дата последующего летального исхода. Для детей этой группы было установлено, что медиана времени от начала длительной респираторной поддержки до наступления летального исхода составляет 361 [135; 619] день (11,87 мес).

Время с момента рождения до наступления комбинированного события (летального исхода или начала

*** Здесь и далее в квадратных скобках указаны значения первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей.

**** Здесь и далее при конвертации 1 месяц = 30,417 дня.

Таблица 2. Оценка по шкале моторного развития на момент первого осмотра детей в ЛПУ

Table. 2. Assessment on a scale of motor development when children are first examined in a medical facility

Показатель	Да n (%)	Нет n (%)	Нет данных n (%)
Ползание на четвереньках	0	50 (92,59)	4 (7,41)
Опора на ноги при вертикализации	0	50 (92,59)	4 (7,41)
Переворачивается с живота на бок	1 (1,85)	49 (90,74)	4 (7,41)
Переворачивается с живота на спину	0	50 (92,59)	4 (7,41)
Переворачивается со спины на бок	2 (3,70)	48 (88,89)	4 (7,41)
Переворачивается со спины на живот	0	50 (92,59)	4 (7,41)
Поднимает и удерживает голову 5–7 с в положении на животе	3 (5,56)	47 (87,04)	4 (7,41)
Сидит без поддержки	0	50 (92,59)	4 (7,41)

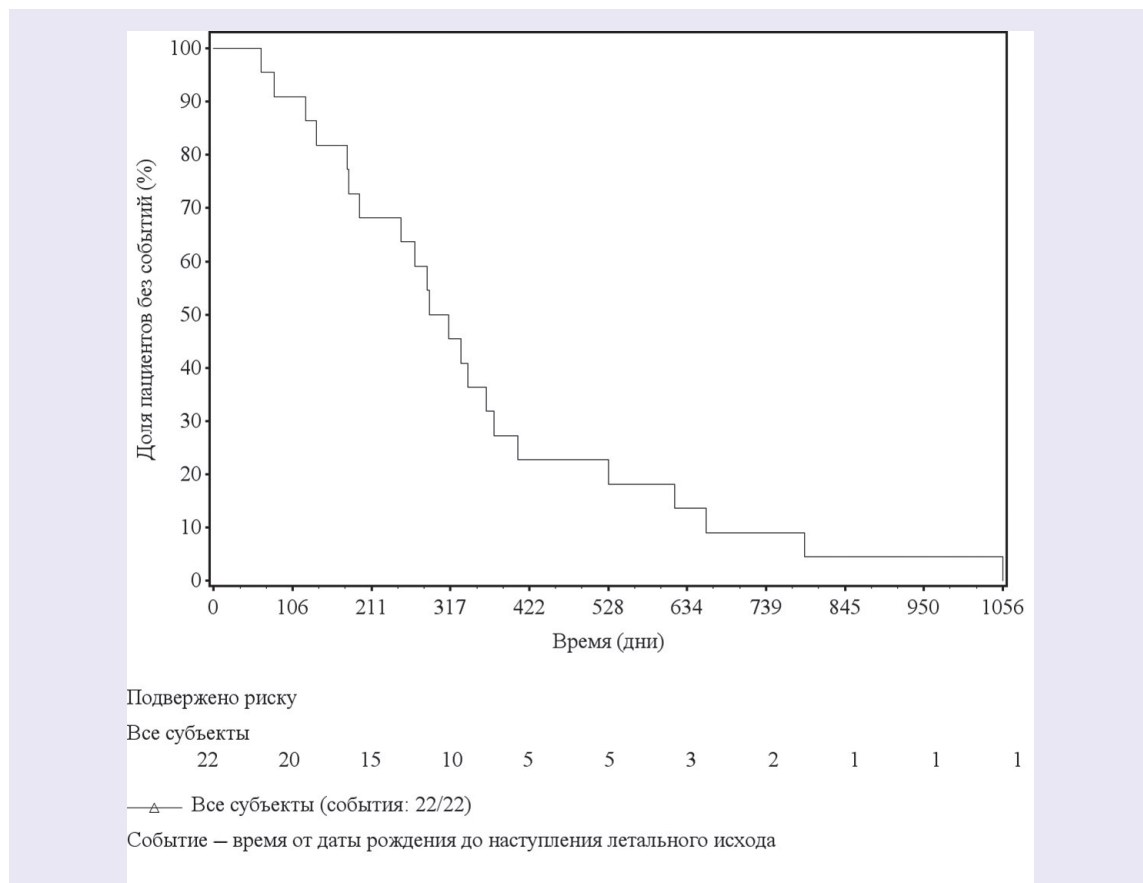


Рис. 1. Время до наступления летального исхода у детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа при естественном течении заболевания (22 ребенка).

Fig. 1. Time to death in children with spinal muscular atrophy type 1 in the natural course of the disease (22 children).

длительной респираторной поддержки) было рассчитано у всех 54 детей. В отсутствие данных о событии мы проводили цензурирование последней датой наблюдения, доступной в электронной индивидуальной регистрационной карте. Медиана времени составила 365 [269; 409] дней (12 мес; рис. 3). По Результатам анализа выживаемости с использованием метода Каплана—Мейера у 54 пациентов установлено, что вероятность отсутствия события в виде летального исхода или начала длительной респираторной поддержки в возрасте 91 дня жизни (приблизительно 2,99 мес) составила 90,5%, в возрасте 184 дня (примерно 6,05 мес) — 72,2%, в возрасте 365 дней (12 мес) — 47,8%, в возрасте 409 дней (примерно 13,45 мес) — 34,5%, в возрасте 656 дней (примерно 21,57 мес) — 27,6%, в возрасте 834 дня (примерно 27,41 мес) — 24,1%, в возрасте 1601 дней (примерно 52,6 мес) — 19,3% (табл. 3).

При анализе подгруппы из 32 детей, для которых была доступна информация о потребности в вентилировании легких, времени начала и продолжительности респираторной поддержки и/или о дате летального исхода, медиана времени от рождения до наступления комбинированного события составила 245,5 [173; 331] дня (8,07 мес; рис.4). По достижении 3 мес события не достигли 84,4% детей, 6 мес — 56,3%,

12—18 мес — 25,0%, 2 лет — 6,3%. К возрасту 2 года 3 мес событие наступило у всех детей (табл. 4).

Обсуждение

По результатам ретроспективного исследования естественного течения спинальной мышечной атрофии 1-го типа установлено, что медиана времени от рождения до наступления комбинированного события (летального исхода или начала длительной респираторной поддержки) составляет 365 [269; 409] дней (12 мес). У 22 из 54 детей была известна дата смерти, медиана возраста на момент летального исхода составила 301,5 [181; 375] дня (9,9 мес). У 15 из 54 пациентов была известна дата начала длительной респираторной поддержки, медиана возраста составила 180 [91; 276] дней (5,9 мес). У 5 из 54 детей были известны и дата начала длительной респираторной поддержки, и дата летального исхода; медиана времени от начала длительной респираторной поддержки до наступления летального исхода у них составила 361 [135; 619] день (11,87 мес).

В подгруппе 32 детей, для которых была доступна информация о потребности в вентилировании легких, времени начала и продолжительности респираторной поддержки и у которых были зафиксированы события

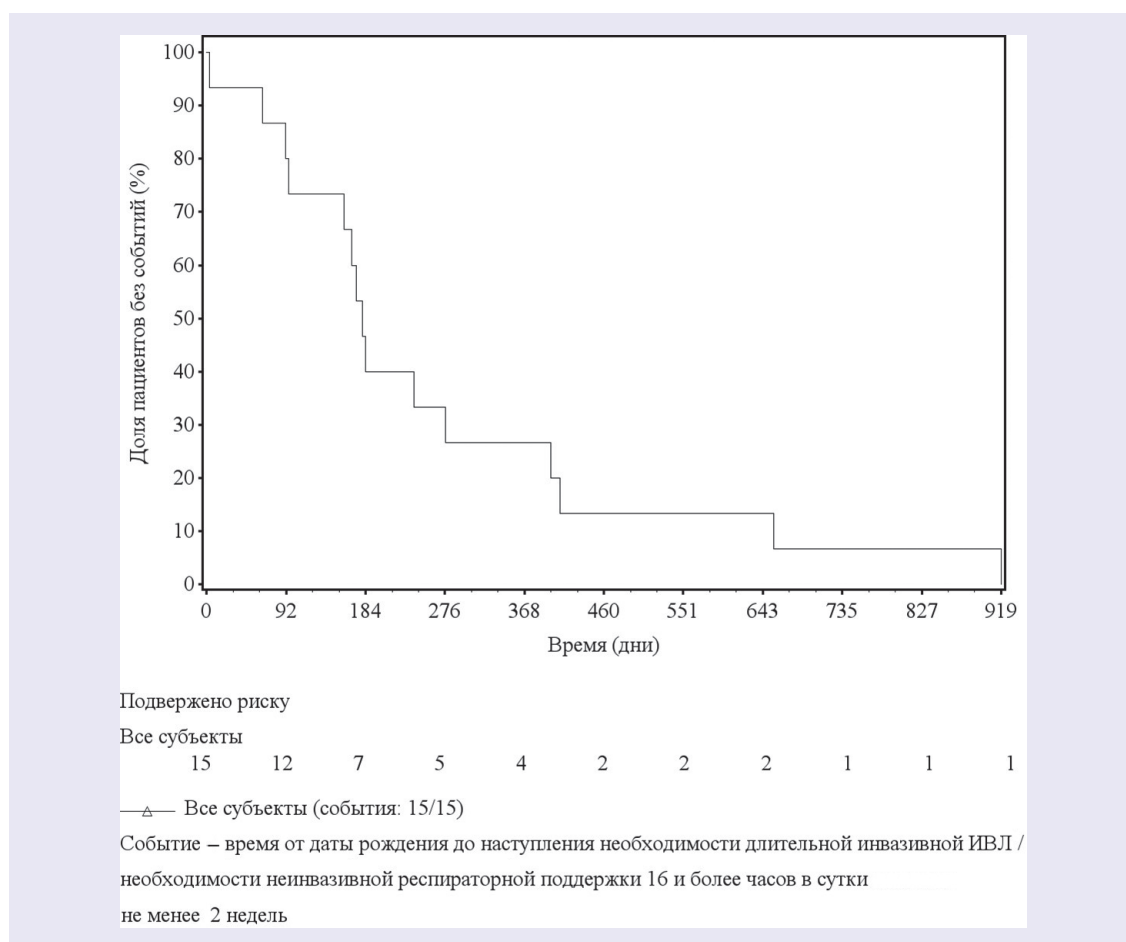


Рис. 2. Время до начала длительной респираторной поддержки у детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа при естественном течении заболевания (15 детей).

Fig. 2. Time before the start of long-term respiratory support in children with spinal muscular atrophy type 1 in the natural course of the disease (15 children).

комбинированной точки, медиана времени от рождения до наступления события в виде летального исхода или начала длительной респираторной поддержки составила 245,5 [173; 331] дня (примерно 8,05 мес).

Различие в полученных значениях медианы времени от рождения до наступления комбинирован-

ного события у всех 54 пациентов в сравнении с подгруппой из 32 детей, для которых были известны дата начала длительной ИВЛ или дата летального исхода, вероятно, связано с тем, что в общей выборке детей присутствовали пациенты, для которых была неизвестна дата начала длительной вентиляции легких.

Таблица 3. Результаты анализа Каплана–Мейера для комбинированного события (летальный исход или начало длительной респираторной поддержки) у 54 детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа

Table. 3. Results of the Kaplan–Meier analysis for a composite event (death or initiation of long-term respiratory support) in 54 children with spinal muscular atrophy type 1

Время, дни	Подвержено риску	Число пациентов с изучаемым событием	Цензурировано	Число пациентов без исследуемых событий, %	Стандартная ошибка	95% ДИ, %
91	47	1	0	90,5	4,053	78,6–95,9
184	36	1	0	72,2	6,336	57,6–82,5
365	17	1	0	47,8	7,653	32,4–61,7
409	11	1	0	34,5	7,929	19,7–49,8
656	9	1	0	27,6	7,698	14–43,1
834	7	0	1	24,1	7,469	11,3–39,5
1601	1	0	1	19,3	7,372	7,5–35,2

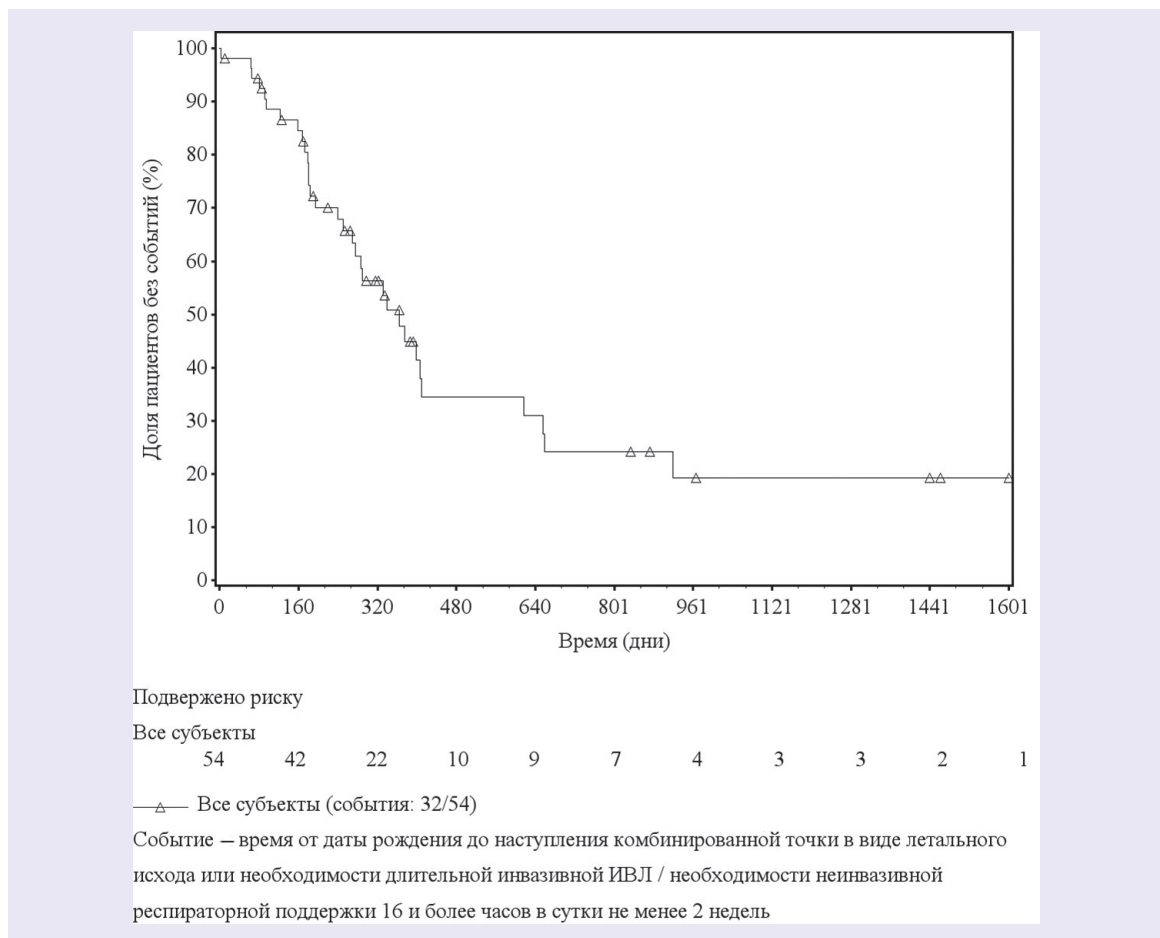


Рис. 3. Время до комбинированного события (летальный исход или начало длительной респираторной поддержки) у 54 детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа.

Fig. 3. Time to combined event (death or initiation of long-term respiratory support) in 54 children with spinal muscular atrophy type 1.

У отдельных больных были известны данные только одного осмотра без наблюдения в динамике. Данные этих пациентов могли внести вклад в увеличение медианы возраста, так как они могли продолжительное время находиться на постоянной респираторной поддержке, но эта информация была недоступна.

В целом полученные данные сопоставимы с ранее опубликованными результатами исследо-

ваний у детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа при естественном течении заболевания [11, 12]. Так, в проспективном исследовании, проведенном R.S. Finkel и соавт. [11], медиана времени достижения комбинированной точки (летальный исход или потребность в респираторной поддержке не менее 16 ч в день в течение не менее 2 нед) у больных детей составляла 13,5 [8,1–22,0] мес [11].

Таблица 4. Результаты анализа Каплана–Мейера для комбинированного события (летальный исход или начало длительной респираторной поддержки) в подгруппе из 32 детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа

Table 4. Results of the Kaplan–Meier analysis for a composite event (death or initiation of long-term respiratory support) in a subgroup of 32 children with spinal muscular atrophy type 1

Время, дни	Подвержено риску	Число пациентов с исследуемым событием	Цензурировано	Число пациентов без исследуемых событий, %	Стандартная ошибка	95% ДИ, %
91	28	1	0	84,4	6,419	66,5–93,2
184	19	1	0	56,3	8,770	37,6–71,3
365	9	1	0	25,0	7,655	11,8–40,7
656	3	1	0	6,3	4,279	1,1–18,1
919	1	1	0	0,0	3,076	0,2–13,7

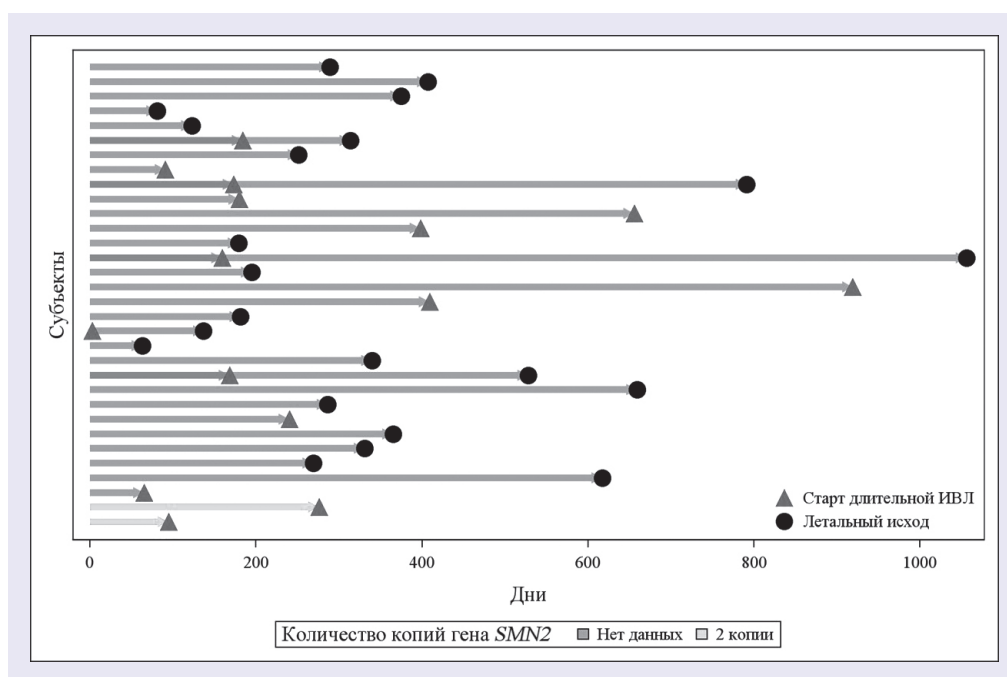


Рис. 4. Время до наступления событий в виде начала длительной респираторной поддержки и/или летального исхода у детей со спинальной мышечной атрофией 1-го типа (подгруппа 32 ребенка). ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Fig. 4. Time to events in the form of the onset of long-term respiratory support and / or death in children with spinal muscular atrophy type 1 (subgroup 32 children).

Полученные данные также позволяют предположить, что риск летального исхода или необходимости начала длительной респираторной поддержки (в том числе ИВЛ через трахеостому или необходимости неинвазивной респираторной поддержки 16 ч/сут и более не менее 2 нед) в возрасте 12 мес составляет примерно 52,2%, что также соотносится с оценкой, полученной в исследовании естественного течения спинальной мышечной атрофии 1-го типа, где вероятность достижения комбинированной конечной точки в возрасте 12 мес составляла примерно 50% [11]. В отношении моторного развития получены ожидаемые для этого типа спинальной мышечной атрофии результаты: в подавляющем большинстве дети не могли поднимать и удерживать голову в положении лежа, ни у одного ребенка (в возрасте как до, так и после 6 мес) не была развита способность самостоятельно сидеть без поддержки, не отмечалось прогресса в развитии моторных навыков.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики. Нервно-мышечные болезни 2013; 3: 27–31. [Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Polyakov A.V. Proximal spinal muscular atrophy types I–IV: Specific features of molecular genetic diagnosis. Nervno-myshechnye bolezni (Neuromuscular Diseases) 2013; 3: 27–31. (in Russ.)]
2. Lefebvre S., Burlet P., Liu Q., Bertrand S., Clermont O., Munnich A. et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. Nat Genet 1997; 16(3): 265–269
3. Sugarman E.A., Nagan N., Zhu H., Akmaev V.R., Zhou Z., Rohlf E.M. et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. Eur J Hum Genet 2012; 20(1): 27–32. DOI: 10.1038/ejhg.2011.134

Заключение

В ходе ретроспективного исследования проанализированы доступные данные о состоянии детей с диагнозом спинальной мышечной атрофии 1-го типа в различных временных точках жизни. Получены данные о времени начала постоянной респираторной поддержки и установлена продолжительность жизни в отсутствие патогенетического лечения заболевания, а также данные о времени от рождения до наступления события в виде летального исхода или начала длительной респираторной поддержки. Совокупные результаты этого исследования помогают уточнить данные о течении заболевания у российской популяции детей и будут полезны для дополнительной оценки состояния пациентов, получавших препараты, влияющие на уровень белка SMN в организме, а также могут быть использованы как опорные данные при разработке новых подходов терапии.

4. Brzustowicz L.M., Lehner T., Castilla L.H., Penchaszadeh G.K., Wilhelmsen K.C., Daniels R. et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2–13.3. *Nature* 1990; 344(6266): 540–541
5. Селиверстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения. *Нервные болезни* 2015; 3: 9–17. [Seliverstov Yu.A., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N. Spinal muscular atrophies: concept, differential diagnosis, treatment prospects. *Nervnye bolezni* 2015; 3: 9–17. (in Russ.)]
6. Burghes A.H., Beattie C.E. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(8): 597–609. DOI: 10.1038/nrn2670
7. Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R., Arnold W.D., Rodino-Klapac L.R., Prior T.W. et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198
8. Mailman M.D., Heinz J.W., Papp A.C., Snyder P.J., Sedra M.S., Wirth B. et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med* 2002; 4(1): 20–26
9. Ogino S., Wilson R.B., Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet* 2004; 12(12): 1015–1023
10. Messina S., Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med* 2020; 9(7): 2222. DOI: 10.3390/jcm9072222
11. 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 I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014; 83(9): 810–817. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000741
12. Kolb S.J., Coffey C.S., Yankey J.W., Krosschell K., Arnold W.D., Rutkove S.B. et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017; 82(6): 883–891. DOI: 10.1002/ana.25101

Поступила:

Received on:

Прозрачность исследования:

Disclosure:

Спонсор исследования — ЗАО «БИОКАД». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Research sponsor JSC “BIOCAD”. The authors are solely responsible for sending the final version of the manuscript to print.

Конфликт интересов:

Conflict of interest:

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью. Авторы подтверждают отсутствие иного конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

All authors took part in the development of the concept of the article and writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. The authors did not receive royalties from the article. The authors report no other conflicts of interest in this work.