

А.В. Шатілло<sup>1</sup>, В.М. Матюшенко<sup>2</sup><sup>1</sup>ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків<sup>2</sup>Харківський благодійний фонд «Діти зі спінальною м'язовою атрофією»

# Спінальна м'язова атрофія: реалії та перспективи в Україні

**Мета** — з'ясувати особливості природного перебігу спінальної м'язової атрофії (СМА) в Україні та специфіку медичного забезпечення хворих пацієнтів. **Об'єкт і методи дослідження.** Записи щодо 267 пацієнтів, серед яких 69 хворих на СМА I типу, 168 — II та 30 — III типу. Джерело записів — Український реєстр хворих на СМА, що підтримується Громадською організацією «Харківський благодійний фонд «Діти зі спінальною м'язовою атрофією»». **Результати.** Розраховано показники часу до встановлення діагнозу, вираженості рухових функціональних обмежень та дихальних порушень, забезпечення обладнанням. Проведено оцінку показників швидкості прогресування, смертності та тривалості життя при різних типах СМА. **Висновки.** Реєстри є важливим джерелом даних для епідеміологічних та фармакоекономічних досліджень і ефективним інструментом покращення медичної допомоги. Оцінки досліджуваних показників, незважаючи на позитивну динаміку, є незадовільними, а їх покращення потребує організаційних та фінансових інвестицій.

**Ключові слова:** спінальна м'язова атрофія, рухові порушення, реєстр хворих на спінальну м'язову атрофію.

## Вступ

Спінальна м'язова атрофія (СМА) — спадкова хвороба з ауто-сомно-рецесивним типом успадкування, яка характеризується дегенерацією спінальних мотонейронів, що призводить до прогресуючої м'язової атрофії та слабкості. Важливою особливістю СМА є великий спектр тяжкості клінічних проявів — від малосимптомних форм у пацієнтів дорослого віку до захворювань новонароджених із неминучим, донедавна, летальним прогнозом.

Захворюваність на СМА становить 1 випадок на 6–10 тис. живих новонароджених, але, оскільки офіційна статистика захворюваності не ведеться, точний показник для України невідомий.

Причиною СМА вважають гомозиготну делецію 7-го та/чи 8-го екзонів гена *SMN1*, що, в свою чергу, порушує процес сплайсингу фрагментів мРНК протеїну з однойменною назвою SMN (survival of motor neuron), яка розшифровується та перекладається як «білок, що забезпечує виживання мотонейрона». Синтезований на основі такого мутантного гена протеїн є нестійким і менш активним, тому не забезпечує виконання своєї функції «виживання мотонейрона». Цей ген активно експресується в усіх тканинах та клітинах організму. Дефіцит протеїну призводить до загибелі спінальних, або «нижніх» мотонейронів. Крім того, останніми роками накопичено все більше доказів, що дефіцит SMN в інших тканинах та органах також має клінічне та патогенетичне значення. Зокрема виявлені різні структурні та функціональні патологічні зміни у скелетних м'язах, серці та судинах, підшлунковій залозі, печінці, нирках, шлунково-кишковому тракті, кістковій тканині та імунній системі (Szunyogova E. et al., 2016; Wijngaarde C.A. et al., 2017; Kim J.K. et al., 2020). У хворих на СМА існують та можуть бути виявлені інші мутації *SMN1*, зокрема точкові, які частіше комбінуються з вищезазначеними делеціями, — «компаунд-мутації». Але ці варіанти значно менш поширені, а патогенетично і клінічно не відрізняються від гомозиготних делецій.

Класифікація СМА відображає виключно функціональний стан пацієнтів або тяжкість хвороби. Виокремлюють три основні типи СМА: I — найтяжчий, II — проміжний та III — найлегший. Інколи до класифікації додають «артрогрипоз», або нульовий тип — надтяжку форму з пренатальним початком, та IV — «надлегкий», «дорослий» тип.

Незважаючи на наявність тісної кореляції між кількістю генів *SMN2* і тяжкістю хвороби, вона не стовідсоткова. Наразі не існує аналізів чи досліджень, крім клініко-анамнестичних, які дозволяли би встановити тип СМА.

Великий спектр тяжкості СМА донедавна призводив до плутанини та викривлення сприйняття хвороби вузькими фахівцями. Так, неонатологи, дитячі реаніматологи та неврологи сприймали цих хворих як «безперспективних». Якщо фахівець мав досвід спостереження «сильніших» та доросліших хворих, він, навпаки, мав легковажне ставлення та використовував підходи, запозичені з практик

інших нозологій, зазвичай дитячого церебрального паралічу. Такий стан надання медичної допомоги призводить, з одного боку, до пришвидшення прогресування хвороби та невиннованого погіршення якості життя хворих, з іншого — до значних витрат родини та суспільства на втручання, які не мають користі або шкідливі. Крім того, для СМА неадекватність медичної курації має значно вищу «вартість», ніж при більшості відомих/поширених станів, не лише у грошовому вимірі, а й щодо психологічних страждань самого хворого та його близьких.

Вищезазначені дані є універсальними для усіх країн і популяцій хворих. Водночас перебіг СМА, якість і тривалість життя пацієнтів та навіть такі епідеміологічні показники, як захворюваність, сьогодні в різних країнах мають суттєві відмінності (Finkel R.S. et al., 2014; Kolb S.J. et al., 2017; Chabanon A. et al., 2018).

**Мета** — з'ясувати специфічні особливості епідеміологічних показників щодо СМА в Україні.

## Об'єкт і методи дослідження

Досліджували інформацію щодо хворих на СМА, які народилися та проживали в Україні в період 1965–2020 рр. Предмет дослідження — низка епідеміологічних показників, отриманих з Українського реєстру хворих на СМА. Серед багатьох показників, які можна отримати за допомогою реєстру, перш за все цікавили ті, які найбільшою мірою відображають якість життя хворих (тривалість життя, вік втрати здатності до самостійного пересування, необхідність проведення вентиляції легень (ВЛ) тощо).

Український реєстр хворих на СМА підтримується Громадською організацією «Харківський благодійний фонд «Діти зі спінальною м'язовою атрофією», який фактично є єдиною подібною організацією в Україні, а за напрямками своєї діяльності та географією членів є загальнодержавним утворенням. Загалом за час існування, з 2004 р., зареєстровано 428 хворих з усіх регіонів України та невеличку частку представників інших пострадянських країн. Станом на 01.01.2020 р. реєстр містив 267 актуальних записів. Облігатна умова включення інформації про хворого до реєстру — наявність даних молекулярно-генетичного дослідження, що підтверджує діагноз.

До аналізу не включено дані щодо 37 хворих, які виїхали з України, 41 померлого, 66 громадян інших країн та 17 хворих, інформація про яких не оновлювалася протягом  $\geq 12$  міс (зв'язок з родиною втрачено).

## Результати та їх обговорення

СМА становить широкий спектр дуже відмінних станів, і аналіз будь-яких показників поза контекстом підтипу хвороби не має сенсу. Тому першим кроком було визначення структури популяції українських пацієнтів із СМА за типом захворювання.

За скоригованими даними (зіставлення діагнозу, наданого батьками переважно з медичної документації, з іншою інформацією реєстру), СМА I типу виявлено у 69 (25,84%), II — 168 (62,92%), III — 30 (11,24%) хворих. Середній вік хворих на час дослідження (січень 2020 р.) —  $3,01 \pm 2,00$ ;  $10,72 \pm 4,23$  та  $25,30 \pm 5,72$  року відповідно. Кількість хворих чоловічої та жіночої статі — 43 та 26 (62,32 та 37,68%), 71 та 97 (42,26 та 57,74%), 26 та 4 (86,67 та 13,33%) відповідно. Дані щодо віку дебюту хвороби без корекції наведено на рис. 1.

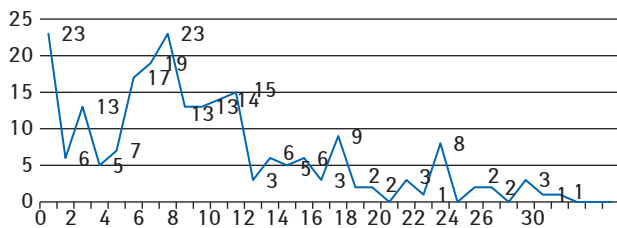


Рис. 1. Вік дебюту СМА за даними реєстру, міс (n=244)

Стан та якість діагностики СМА можна оцінити за часом між підтвердженням діагнозу (результатом молекулярно-генетичного дослідження) і першими симптомами захворювання. Середні значення цього показника для СМА I типу становили 2,2 міс (n=63; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0–6,6), II — 17,6 міс (n=161, 95% ДІ 0–54,4), III — 29,3 міс (n=27; 95% ДІ 0–84,3).

Іншим найважливішим інтегральним показником, що характеризує як популяційні особливості природного перебігу, так і медико-соціальні умови, є тривалість життя хворих на СМА I типу та смертність хворих на СМА II типу. За даними реєстру середня тривалість життя хворих на СМА I типу становила  $15,0 \pm 8,27$  міс. Цей показник розраховано за даними 25 дітей, які померли у період 2009–2019 рр. Стосовно хворих на СМА II типу у реєстрі наявна інформація про 7 хворих, які померли у той самий період. Їх середній вік становив  $110 \pm 71,6$  міс, а показник смертності, розрахований за доступними даними, — 0,417% на рік. Цей розрахунок зроблено з таких припущень: кількість хворих на СМА II типу та кількість померлих щороку (за вищезазначений період — 10 років) залишаються незмінними — 168 та 0,7 хворого на рік відповідно. Розрахувати середню тривалість життя хворих на СМА II типу наразі неможливо.

Важливою практичною інформацією, на нашу думку, є оцінка рівня обмеження життєдіяльності дитини, а саме — здатність до самообслуговування та пересування хворих на СМА II та III типу. Реєстр дозволяє зробити цю оцінку за такими показниками, як «досягнення здатності сидіти», «досягнення здатності ходити» та «наявність дихальних порушень» (зазвичай це дихальна недостатність). Так, серед хворих на СМА II типу здатності ходити досягли 51 (30,36%), не досягли 115 (68,45%) осіб, для 2 (1,19%) інформація відсутня. Здатності сидіти досягли 150 (89,28%), не досягли 17 (10,12%) осіб, про 1 (0,59%) інформації немає (рис. 2).

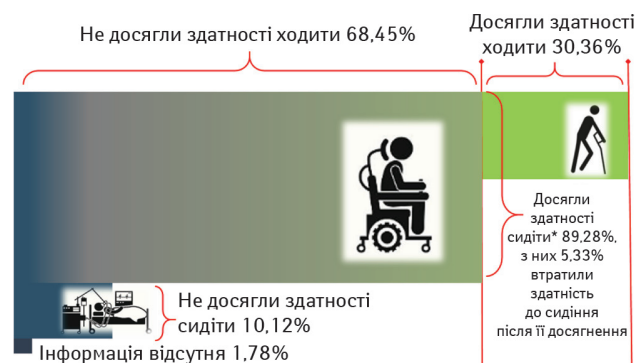


Рис. 2. Рівень обмеження життєдіяльності дітей із СМА

\*Здатність сидіти визначали, якщо хворий може просидіти без опори протягом  $\geq 3$  хв.

Серед хворих на СМА II типу 15 (8,9%) мали проблеми з диханням і не використовували дихальне обладнання, 1 (0,6%) мав встановлену трахеостому та отримував цілодобову ВЛ, 1 (0,6%) — мав трахеостому та використовував ВЛ епізодично, 8 (4,8%) — використовували неінвазивну ВЛ епізодично, у 28 (16,7%) стан дихальної функції невідомий. У 115 (68,4%) хворих, згідно з даними реєстру, проблем з диханням не було.

Для хворих на СМА I типу структура забезпечення дихальним обладнанням і тяжкість порушень така: порушення наявні, але дихальне обладнання не використовували — 8 (11,6%), цілодобова інвазивна ВЛ — 17 (24,6%), тимчасова інвазивна ВЛ — 2 (2,9%), цілодобова неінвазивна ВЛ — 1 (1,5%), епізодична неінвазивна ВЛ — 4 (5,8%), невідомо — 10 (14,5%), повідомили, що не мають порушень дихання, — 27 (39,1%) (рис. 3).

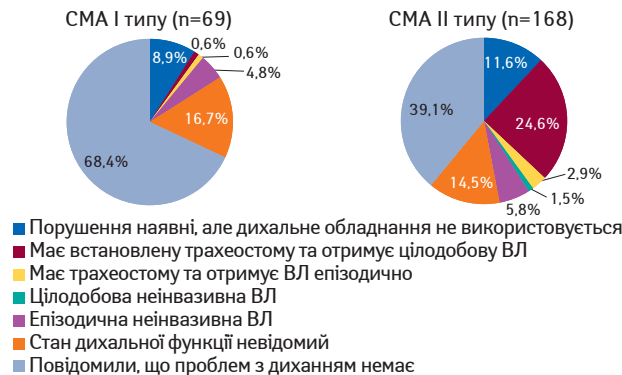


Рис. 3. Структура забезпечення пацієнтів дихальним обладнанням і тяжкість порушень

Ключовим показником для аналізу медичної допомоги при будь-якій хворобі, на нашу думку, є якість її діагностики. Вищенаведені показники добре корелюють з інтуїтивним відчуттям, яке складається з повсякденної практики. Водночас зауважимо, що абсолютно неприйнятними для СМА II та III типу є показники часу, що витрачено на встановлення діагнозу, є відображенням ситуації, яка мала місце  $\geq 5$  років тому. Протягом останніх 3–5 років ситуація значно покращилася. Для порівняння в інших країнах ці показники становлять для СМА I типу — приблизно 2 міс (середній вік перших симптомів —  $2,5 \pm 1,7$  міс; вік встановлення діагнозу —  $4,6 \pm 2,9$  міс) за даними міжнародного реєстру (Oskoui M. et al., 2007), II — близько 7 міс (9,0 та 16 міс відповідно), III — близько 10 міс (22 та 32 міс відповідно) (Chabanon A. et al., 2018).

Зауважимо, що показники «тривалість життя» і «смертність» для усіх підтипів СМА є дуже грубими оцінками, і скоріш за все тривалість життя завищена, а показник смертності занижений різноспрямованого впливу від неповного осягнення вибірки як померлих, так і живих. Помилка щодо кількості померлих пов'язана з тим, що після смерті хворого у більшості випадків зв'язок з родинами втрачається. Однак розрахований нами показник смертності хворих на СМА II типу — 417 (приведений до стандартних одиниць на 100 тис. населення) майже у 10 разів вищий за максимальні для вікової групи 5–9 років, які зафіксовано у 1989 р. — 48,6 — у загальній українській популяції.

Також велику проблему становить неможливість аналізу причин або обставин смерті, бо батьки/рідні (ті, з якими збережено зв'язок) зазвичай або зовсім не мають інформації, або мають дуже обмежену/формальну/викривлену картину ситуації, або надають свою суб'єктивну інтерпретацію того, що трапилося.

При аналізі рухових можливостей, яких досягали діти з СМА II типу, зауважимо, що ці пацієнти після дебюту хвороби швидко втрачають здатність до ходіння, а інколи й сидіння. Ці показники відображають природну, переважно генетично зумовлену, структуру тяжкості перебігу СМА в популяції, а швидкість і глибина втрати рухових можливостей вже деякою мірою відображає якість та ефективність медичного догляду. З даних реєстру визначено, що 8 (5,33%) зі 150 хворих втратили здатність до сидіння після її досягнення. З урахуванням того, що середній вік хворих на СМА II типу в реєстрі становить близько 10 років, цей показник є досить значним.

Зазвичай цінною є інформація щодо втрати здатності до ходіння хворих на СМА III типу. Завдяки публікації C. L. Bladen та співавторів (2014), в яку включено дані Українського реєстру хворих на СМА, маємо змогу оцінити цей показник у динаміці за період приблизно 7 років. Так, на початок 2013 р. середній вік втрати здатності до ходіння становив 9 років, наразі — 11; а середній час між встановленням діагнозу і цією подією — 40 та 98 міс відповідно.

На жаль абсолютні показники, ні тоді, ні зараз, скоріш за все не відображають природного перебігу хвороби в популяції. На нашу думку, ці показники відображають складнощі з діагностикою цього підтипу та неадекватність медичних втручань. Більш інформативною

є саме динаміка показників — вона позитивна і відображає покращення поінформованості лікарів щодо СМА.

Дуже показові дані щодо стану дихальної функції та забезпечення пацієнтів дихальним обладнанням. Показник 68,4% хворих на СМА II типу без дихальних проблем виглядає правдоподібним і прийнятним, а от кількість хворих з невідомим станом дихальної функції є неприйнятною і вкрай незадовільним є показник існування майже 9% хворих, які мають проблеми з функцією дихання та не забезпечені дихальним обладнанням.

## Висновок

Аналіз даних реєстру хворих на СМА, перш за все, продемонстрував корисність і необхідність цього ресурсу. Це дослідження є першою відомою нам роботою, в якій намагалися системно проаналізувати стан здоров'я та якості медичних і соціальних послуг, що надаються цій категорії хворих.

Розуміючи багато обмежень, які наклали на дослідження джерела та спосіб збору інформації, вважаємо, що більшість показників можуть бути взяті за базові оцінки та їх похибка є великою, але прийнятною. Це опосередковано підтверджується тим, що отримані показники виявилися близькими до аналогічних, розрахованих іншими дослідниками (Farrar M.A. et al., 2013; Bladen C.L. et al., 2014).

Сподіваємося, що дані, отримані в дослідженні, матимуть не тільки і не стільки загальне науково-теоретичне значення, а слугуватимуть відправною точкою для практичних змін на краще. Світовий досвід вже продемонстрував невпинність та епохальність змін, які відбуваються як у сфері організації надання медичної та соціальної допомоги хворим на нервово-м'язову патологію, так і у засобах фармакотерапії СМА.

Традиційно в Україні, як і в багатьох країнах світу, СМА вважають неврологічною хворобою, але насправді тяжкі форми та форми середньої тяжкості здебільшого потребують мультидисциплінарної допомоги, де роль загального невролога, тобто невролога без поглиблених знань та досвіду у галузі нейро-м'язової патології, є другорядною і обмежується встановленням попереднього діагнозу.

Світовий досвід у галузі орфанних захворювань, яким є СМА, свідчить, що найбільш ефективну допомогу цим хворим можуть надавати «центри експертизи», де є координатор мультидисциплінарної бригади, що складається з пульмонолога, ортопеда, фізичного терапевта тощо (Mercuri E. et al., 2018; Finkel R.S. et al., 2018). Основною вимогою до координатора є наявність досвіду спостереження хворих на СМА та де-якого загально-клінічного досвіду, які мають забезпечити здатність координатора розрізняти й оцінювати клінічну значимість основних проявів захворювання, його безпосередніх ускладнень та супутніх коморбідних станів, не пов'язаних із СМА. Первинна спеціалізація такого фахівця має другорядне значення, роль координатора може виконувати педіатр, невролог, медичний генетик тощо.

Реалізація на практиці вищенаведених міркувань щодо організації медичної допомоги при СМА дає відчутний приріст ефективності та якості. Водночас при тяжких або ускладнених формах СМА організаційні заходи мають обмежені можливості. СМА-громадськість покладає великі сподівання на доступність в Україні інноваційних фармакологічних засобів. У контексті застосування сучасної фармакотерапії СМА значення існування і якості реєстру хворих суттєво підвищується, бо дозволяє проводити ефективні фармако-економічні розрахунки.

## Список використаної літератури

- Bladen C.L., Thompson R., Jackson J.M. et al. (2014) Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J. Neurol.*, 261(1): 152–163. doi: 10.1007/s00415-013-7154-1.
- Chabannon A., Seferian A.M., Daron A. et al.; NatHis-SMA study group (2018) Prospective and longitudinal natural history study of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. *PLoS One*, 13(7): e0201004. doi: 10.1371/journal.pone.0201004.
- Farrar M.A., Vucic S., Johnston H.M. et al. (2013) Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J. Pediatr.*, 162(1): 155–159. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.067.
- Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P. et al. (2014) Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*, 83(9): 810–817. doi: 10.1212/WNL.0000000000000741.
- Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H. et al.; SMA Care group (2018) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care;

medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul. Disord.*, 28(3): 197–207. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.

Kim J.K., Jha N.N., Feng Z. et al. (2020) Muscle-specific SMN reduction reveals motor neuron-independent disease in spinal muscular atrophy models. *J. Clin. Invest.*, pii: 131989. doi: 10.1172/JCI131989.

Kolb S.J., Coffey C.S., Yankey J.W. et al.; NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators (2017) Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann. Neurol.*, 82(6): 883–891. doi: 10.1002/ana.25101.

Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F. et al.; SMA Care Group (2018) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul. Disord.*, 28(2): 103–115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.

Oskoui M., Levy G., Garland C.J. et al. (2007) The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*, 69(20): 1931–1936.

Szynyogova E., Zhou H., Maxwell G.K. et al. (2016) Survival Motor Neuron (SMN) protein is required for normal mouse liver development. *Sci. Rep.*, 6: 34635. doi: 10.1038/srep34635.

Wijngaarde C.A., Blank A.C., Stam M. et al. (2017) Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Orphanet. J. Rare Dis.*, 12(1): 67. doi: 10.1186/s13023-017-0613-5.

## Спинальная мышечная атрофия: реалии и перспективы в Украине

А.В. Шатилло, В.М. Матюшенко

**Резюме.** *Цель* — выяснить особенности естественного течения спинальной мышечной атрофии (СМА) в Украине и специфику медицинского обеспечения пациентов. *Объект и методы исследования.* Записи о 267 пациентах, среди которых 69 с СМА I типа, 168 — II и 30 — III типа. *Источник записей* — Украинский реестр больных СМА, поддерживаемый Общественной организацией «Харьковский благотворительный фонд «Дети со спинальной мышечной атрофией». *Результаты.* Рассчитаны показатели времени до установления диагноза, выраженности двигательных функциональных ограничений и дыхательных нарушений, обеспеченность оборудованием. Проведена оценка показателей скорости прогрессирования, смертности и продолжительности жизни при разных типах СМА. *Выводы.* Реестры — важный источник данных для эпидемиологических и фармакоэкономических исследований, а также эффективный инструмент улучшения качества медицинской помощи. Полученные оценки изучаемых показателей, несмотря на позитивную динамику, неудовлетворительны, а их улучшение требует организационных и финансовых инвестиций.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, двигательные нарушения, реестр больных спинальной мышечной атрофией.

## Spinal muscular atrophy: reality and future in Ukraine

A.V. Shatillo, V.M. Matyushenko

**Summary.** *The aim* was to clarify peculiarities of spinal muscular atrophy (SMA) natural history in Ukraine and peculiarities, which are caused by medical management. *Objective of the study.* The research has been done on the analysis of 267 SMA patients' records, among them were 69 patients of type I, 168 — II and 30 — III. *Source of these records* was Ukrainian spinal muscular atrophy registry, which is ran by Kharkiv Charitable foundation «Children with spinal muscular atrophy». *Results.* Such indexes as time to diagnosis, motor functional limitations, the severity of respiratory abnormalities and equipment availability were calculated. Assessments of disease progression speed, lifespan and mortality in different SMA types have been done. *Conclusion.* The registries are an important source of data for epidemiological and pharmacoeconomic researches and a valuable tool for improvement of healthcare. Indexes, mentioned above, despite of positive dynamics, are unacceptable, and their improvement requires organizational and financial investments.

**Key words:** spinal muscular atrophy, motor limitations, spinal muscular atrophy registry.

### Адреса для листування:

Шатилло Андрій Валерійович  
61068, Харків, вул. Академіка Павлова, 46  
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»,  
лабораторія спадкової нервово-м'язової патології  
та технічних засобів її корекції  
E-mail: shatilo@ukr.net

Одержано 25.02.2020