

УДК 616-007.17:616.74-008

А. В. Шатилло, А. В. Федоренко

АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА, ДИНАМИКА ЗА СЕМЬ ЛЕТ

А. В. Шатілло, Г. В. Федоренко

Аналіз надання медичної допомоги хворим на м'язову дистрофію Дюшенна, динаміка за сім років

A. V. Shatillo, H. V. Fedorenko

Analysis of medical aid in patients with Duchenne muscular dystrophy, seven years' dynamics

В статье представлены результаты анализа показателей соответствия существующей в Украине практики помощи детям, страдающим мышечной дистрофией Дюшенна (МДД), современному международному консенсусу.

МДД — заболевание, относящееся к категории орфанных, имеющее фатальное злокачественное течение, приводящее к гибели больного к двадцатилетнему возрасту. Однако современные возможности ухода за больными значительно продлевают как периоды качественной функциональной жизни, так и продолжительность жизни в целом.

Анализ проведен на материалах Украинского реестра больных мышечной дистрофией Дюшенна. Для анализа были отобраны 75 записей, соответствующих критериям полноты и непротиворечивости. Также проанализированы рекомендации выписок на предмет их обоснованности и соответствия консенсусу.

Отмечено улучшение, по сравнению с ситуацией на 2012 год, показателей охвата кортикостероидной терапией и возраста установления диагноза. Наиболее трудноразрешимой проблемой, прогресс в разрешении которой — минимальный, это техническое обеспечение больных МДД (моторизованные кресла, откашливатели, аппараты для неинвазивной вентиляции).

Отмечается, что с расширением предоставления специфической помощи детям с МДД возросло количество ошибочных, неадекватных рекомендаций. Обсуждается возможность улучшения помощи больным МДД и страдающим аналогичными орфанными состояниями путём создания «центров экспертизы».

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, МДД, Украинский реестр больных мышечной дистрофией Дюшенна, медицинская помощь, анализ

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — генетически обусловленное заболевание с рецессивным, сцепленным с полом, типом наследования. Заболевание относится к категории орфанных (1 случай на приблизительно 4 тыс. живых новорожденных мужского пола), при естественном течении приводит к гибели больного в возрасте около 20 лет.

МДД описана более ста лет тому назад, имеет весьма стереотипное течение, характерные клинические проявления, и среди редких заболеваний является одним из частых. Тем не менее, из-за того, что в раннем возрасте мальчики часто не отличаются от сверстников или имеют нарушения, очень распространённые в общей популяции, своевременная диагностика по-прежнему вызывает трудности.

© Шатілло А. В., Федоренко Г. В., 2019

В статі наведені результати аналізу показників відповідності наявної в Україні практики допомоги дітям, які хворіють на м'язову дистрофію Дюшенна (МДД), сучасному міжнародному консенсусу.

МДД — це захворювання, що належить до категорії орфаних, має фатальний злоякісний перебіг, що призводить до загибелі хворого до двадцятирічного віку. Однак сучасні можливості догляду за хворими значно подовжують як періоди якісного функціонального життя, так і тривалість життя в цілому.

Аналіз проведено на матеріалах Українського реєстру хворих на м'язову дистрофію Дюшенна. Для аналізу відібрано 75 записів, які відповідають критеріям повноти та відсутності суперечностей. Також проаналізовано рекомендації виписок на предмет їх обґрунтованості та відповідності консенсусу.

Відзначено поліпшення порівняно з ситуацією на 2012 рік показників охоплення кортикостероїдною терапією і віку встановлення діагнозу. Найбільш важкою проблемою, прогрес у розв'язанні якої — мінімальний, є технічне забезпечення хворих на МДД (моторизовані візки, відкашливачі, апарати для неінвазивної вентиляції).

Відзначається, що з поширенням надання специфічної допомоги дітям з МДД збільшилася кількість помилкових, неадекватних рекомендацій. Дискутується можливість поліпшення допомоги хворим на МДД та тим, хто страждає на подібні орфанні стани, шляхом створення «центрів експертизи».

Ключові слова: м'язова дистрофія Дюшенна, МДД, Український реєстр хворих на м'язову дистрофію Дюшенна, медична допомога, аналіз

The article represents analysis of current practice of medical aid in Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients in Ukraine through its compliance to international consensus.

DMD is disease, which is related to type of rare ones, it has fatal course and leads to death at the age about twenty years. However, recent abilities of medical management substantially increase periods of good functioning and entire life expectancy.

Analysis has been made on data from Ukrainian DMD registry. 75 entries from the registry were selected on basis of data completeness and consistency.

Improvements of corticosteroid therapy prevalence and age of diagnosis, compared to 2012 indexes, have been revealed. Most difficult problem, which does not have visible progress, is equipment (motorized chairs, cough assist machines, BiPAP-machines) supply.

It is noticed that along with widening of specific to DMD children medical aid, number of wrong or inadequate recommendations has been increased. Possibility of medical aid improvement for patients with DMD or similar rare conditions by the help of "centers of expertise" has been discussed.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, DMD, Ukrainian DMD registry, medical management, analysis

Относительно методов лечения или, точнее, модификации течения МДД, ситуация значительно более сложная. На сегодня основным и единственным лекарственным средством с достаточной доказательной базой и опытом применения являются кортикостероиды (КС). Благоприятное действие КС на течение МДД стало известно ещё в середине XX века, вскоре после начала их широкого клинического применения. Однако произвольное, без учета разнообразных физиологических эффектов, применение КС приводило к выраженным побочным эффектам, которые, в конечном итоге, выработали стойкое отторжение у нескольких поколений врачей, а потом и у общества в целом. Это отторжение, в отношении МДД, хотя и не полностью, было преодолено только в начале XXI века, а в Украине — ещё позже.

Уже получено одобрение Food and Drug Administration (FDA) и European Medicines Agency (EMA) нескольких

лекарственных средств для специфической терапии МДД и больше десятка находятся на различных этапах клинических испытаний. Эти препараты открыли новую, полную надежд, страницу в истории наследственных нервно-мышечных заболеваний, однако не следует забывать, что их долговременная и сравнительная эффективность, в том числе и в сравнении с КС, ещё должны быть оценены. Нужно помнить, что это — «орфанные» препараты, которые получают одобрение регулирующих органов по ускоренной и упрощенной процедуре.

Значительная доля достижений в увеличении продолжительности и улучшении качества жизни больных МДД связана с немедикаментозными средствами и вмешательствами, например, физической терапией и техническими средствами (моторизованные коляски, откашливатели и т. п.). К сожалению, эти подходы и средства стали популяризировать и распространять в Украине только на протяжении последнего десятилетия.

В 2012 году мы провели простейший анализ оказания медицинской помощи больным МДД в Украине [1], который показал удручающее состояние этой сферы медицины.

Целью данной работы стали анализ изменений в состоянии старых проблем, выявление новых и попытка найти их решение с учетом изменившихся социально-экономических и медико-технологических условий. Также будет проведен анализ наиболее распространенных рекомендаций и медикаментозных назначений с точки зрения доказательной медицины и рекомендаций международного консенсуса.

Данная работа выполнена по материалам Украинского реестра больных мышечной дистрофией Дюшенна, функционирующего на базе общественной организации «Всеукраинский родительский проект «МИО-ЛАЙФ»». На момент написания статьи реестр содержит 261 запись. Для целей работы были отобраны 75 записей, которые отбирали по принципу полноты и непротиворечивости информации, т. е. исключали записи с пропущенной и устаревшей (больше 1 года) информацией, или противоречивой информацией (например, приём КС до момента установления диагноза). Кроме того, в анализ не включали больных, чей диагноз установлен по клиническим признакам, без молекулярно-генетического подтверждения наличия мутации гена *DMD*.

Анализ назначений и рекомендаций мальчикам, страдающим МДД, был проведен на материалах официальных выписок, которые были предоставлены семьями больных для целей этой работы (с деперсонализированными фотокопиями выписок можно ознакомиться по ссылке на рисунке). Собственно, анализ назначений проводили путем сопоставления их с рекомендациями консенсуса [2—4], а также введения их в качестве поисковых запросов в базу данных медицинских публикаций PubMed. Запросы формировали в виде ("*generic drug name*") AND (*Duchenne muscular dystrophy*), анализ проводили в июле 2019 года.



<https://drive.google.com/open?id=11ROHlgN7RGAA2aS4Owd9zEYSLmz340H1>

Средний возраст анализируемой группы детей на момент написания статьи составил $10,01 \pm 3,46$ лет. Средний возраст установления диагноза — $5,53 \pm 1,96$ лет, что демонстрирует положительную динамику относительно предыдущего показателя ($6,75 \pm 1,6$ лет).

Один ребёнок из когорты обеспечен и активно пользуется аппаратом для неинвазивной вентиляции лёгких и откашливателем, ещё трое обеспечены откашливателями, пользуются ими эпизодически.

Моторизованными средствами передвижения обеспечены 7 человек (9,33%), 5 — электрическими (специализированными) колясками, двое — «скутерами».

Терапию кортикостероидами получают 34 ребёнка (45,33%), средний возраст начала терапии — $7,60 \pm 1,53$ года, один ребёнок из данной когорты получал 2 года метилпреднизолон, затем прекратил. Эти показатели демонстрируют выраженную положительную динамику.

В то же время, популяризация терапии КС сопровождается грубыми ошибками в их назначении, что, в основном, не отражается в реестре. Упомянутый выше случай назначения метилпреднизолон — не единственный, но относительно редкий вариант неадекватной терапии КС. Более «популярные» ошибки — это низкие дозы препаратов и трёхкратный приём КС, включая приём в вечернее время.

Учитывая очевидные успехи в первичной диагностике и явный прогресс в назначении КС, в настоящее время наибольшее беспокойство вызывают перечень рекомендаций и общая тактика ведения больных МДД. Причем, следует обратить внимание, что неадекватные рекомендации, в том числе и относительно ключевых интервенций, например, назначения КС, дают в учреждениях высокоспециализированной медицинской помощи. Ниже приводим несколько примеров и их анализ.

Выписка 1 (см. ссылку рисунок). Наиболее грубая ошибка — дефлазокорт впервые назначен в необоснованно низкой дозе ($0,69$ мг/кг/сут.), которая к тому же разбита на 2 приёма. Назначение таких дозировок может иметь смысл после выявления каких-то существенных нежелательных явлений, после периода приёма в средних или высоких дозах. Такая схема в качестве стартовой терапии — потеря драгоценного времени и путь к дискредитации терапии КС.

Относительно безобидная, но ошибочная рекомендация — выполнение рентгеновской денситометрии каждые 6 месяцев — такая частота выполнения этого исследования рекомендуется, если состояние остеопороза уже установлено и необходим контроль эффективности вмешательств, направленных на его лечение.

Рекомендация «контроля» показателей КФК, АЛТ и АСТ может быть либо опечаткой или технической ошибкой, либо свидетельствовать о полном непонимании природы этих показателей и патогенеза МДД. Следует упомянуть, что повторные исследования уровня КФК очень популярны как среди врачей, так и в семьях больных. КФК является важным и информативным показателем на начальном этапе диагностики нервно-мышечных заболеваний, однако в качестве биомаркера тяжести заболевания и прогностического показателя этот фермент имеет очень низкую ценность. КФК подвержен влиянию многих эндогенных и экзогенных факторов, в том числе интенсивности и объёма физической нагрузки. Например, более сильный и активный мальчик будет иметь высокие показатели, а у лежачего ребёнка в поздних стадиях болезни КФК

может приходит в норму, но это не свидетельствует о его выздоровлении. Таким образом, «контроль» КФК практически бесполезен. Показатели АЛТ и АСТ при мышечных дистрофиях не отражают состояния печени и их не стоит определять вообще или игнорировать, если такие исследования выполнены.

Аналогичная абсолютно необоснованная, но весьма популярная, рекомендация — выполнение различных вариантов электроэнцефалографии (ЭНМГ), например, выписка № 3. Если необходимость этого исследования на этапе первичной диагностики ещё как-то можно обосновать, то повторные исследования, кроме практической бесполезности, значительно более финансово обременительны для родителей, чем определение КФК и весьма дискомфортны для ребёнка.

Рекомендация «наблюдения» у перечня узких специалистов (кардиолога, эндокринолога и т. п.) логична и выглядит как реализация «правильного» мультидисциплинарного подхода, лежащего в основе ведения больных МДД. Однако, на практике, такая рекомендация — формальность. Упомянутые специалисты вероятно не знакомы с особенностями ведения МДД или имеют

свой особый подход, отличный от предлагаемого консенсусом [2—4].

Так, за весь период наблюдения, со времени предыдущей публикации в 2012 году, информация о назначениях эндокринологами тестостерона или гормона роста мальчикам с МДД не попадала в наше поле зрения, ни при анализе меддокументации, ни при опросе семей, также мы не сталкивались со случаями выявления нарушения толерантности к глюкозе и соответствующих рекомендаций по её лечению.

Реестр собирает информацию о приёме «кардиологических» препаратов. Согласно данным реестра, в отобранной когорте основным, и практически единственным, «кардиологическим» препаратом, назначаемым кардиологами, является комбинированный препарат, основным действующим веществом которого является карнитина хлорид. Обоснованность его назначения, в сравнении, например, с КС представлена в таблице.

Детей с такими назначениями было 8 (10,7 %), ещё 1 ребёнок получал препарат АТФ (каким специалистом было сделано назначение — не известно).

Результаты поисковых запросов относительно лечебных интервенций в базе данных медицинских публикаций PubMed

Название препарата, процедуры	Количество ссылок	Характеристика публикаций (клиническое, интервенционное, популяционное исследование и т. п.)
Карнитин	32	Подавляющее большинство работ — экспериментальные и/или неинтервенционные, много работ более чем 20-летней давности. Клинические испытания отсутствуют
Омепразол	0	Не применимо
Калий	86	Нет клинических исследований. Экспериментальные неинтервенционные исследования
Массаж	8	Популяционные и низкокачественные интервенционные исследования. Есть указания на негативное влияние
Кортикостероиды	344	Все возможные варианты исследований, в т. ч. клинические испытания

В реестре присутствует 18 (24 %) мальчиков, которые получают ингибиторы АПФ, большая часть из них получила это назначение в нашем центре, остальные — либо за границей, либо в качестве самолечения. Складывается впечатление, что детские кардиологи либо сознательно избегают подобных назначений, либо не знают о возможности/необходимости приёма таких препаратов при МДД [3].

В ряде выписок (выписки 1 и 2, см. рисунок) прослеживается «профилактический» подход в виде назначения антицидных препаратов, которые, вероятно, должны предотвратить возникновение гастроэнтерологической патологии как побочного действия КС. Таких рекомендаций нет в консенсусе, база данных PubMed не находит исследований на эту тему (см. таблицу), а наш опыт назначения КС (без антицидных препаратов) указывает на отсутствие жалоб или задокументированных гастроэнтерологических нарушений, которые можно было бы расценивать как побочное действие КС, по крайней мере, в первые годы приёма КС.

Нередко в назначениях можно найти препараты калия (выписки 1, 2). Теоретическим обоснованием для такого назначения может быть нейтрализация негативного влияния КС на минеральный обмен или/и некое кардиопротекторное действие препаратов калия. Однако PubMed поиск находит очень мало публикаций на эту тему (см. таблицу) и все они не относятся к клиническому применению добавок, содержащих соли калия.

Следует сказать, что данный анализ, по соображениям сопоставимости с предыдущей публикацией и лёгкости восприятия, не включает в себя важные аспекты, связанные с физической терапией, ортопедической и ортезиологической помощью детям, страдающим МДД.

В этом контексте следует обратить внимание на часто встречающиеся при МДД шаблонные рекомендации «массажа» и лечебной физкультуры (ЛФК) (выписки 2—5). Этот шаблон взят из практики реабилитационных центров, где он показывает хорошие результаты среди преобладающей популяции детей с ДЦП и другой патологией опорно-двигательного аппарата. Однако при МДД ЛФК имеет свои особенности и если ЛФК проводят в тех же центрах, где и массаж, то возникают сомнения в её целесообразности.

Слово «массаж» отсутствует в используемом консенсусе [2—4]. PubMed находит лишь 8 ссылок на работы с сочетанием этого слова и МДД, причем две последних публикации являются исследованиями распространённости этой практики в популяции МДД. Публикация de Valle K. L., 2016 [5] лишь констатирует популярность такого вмешательства в Австралии и его несоответствие рекомендуемым стандартам. Во второй, аналогичной, работе Zhu Y., 2014 [6] проводится косвенный анализ эффективности массажа. В ней обнаружена статистически значимая связь между применением массажа и ранней потерей способности к самостоятельному

передвиженню, термин массаж упоминается в негативном контексте: "Aquatherapy, prayer and/or blessing, special diet, and massage were the most frequently used therapies. Compared with nonusers, male patients who used any therapy were more likely to have an early onset of symptoms and use a wheel chair...".

В отношении технического обеспечения (дыхательным оборудованием и моторизованными колясками) — прогресс очень скромный и системного подхода или усилий в этом направлении пока не видно.

Анализ показывает хорошую динамику охвата больных терапией КС, однако средний возраст начала терапии, около 7 лет, остаётся неудовлетворительным. Необходимость назначения КС до начала утраты моторных навыков является доминирующим подходом в ведении МДД, и его оправданность показана во многих публикациях и в наиболее современном клиническом исследовании [7]. Более того, в последние годы начинается превалировать точка зрения, что терапия КС должна быть начата немедленно после установления диагноза, желательно — до 5 лет [8].

В связи с активным внедрением новых препаратов, тактика раннего назначения КС, вероятно, будет пересматриваться, однако новые препараты не способны вызывать обратное развитие болезни и пока они не доступны в Украине, альтернатива этому подходу не просматривается.

Подытоживая вышесказанное, можно констатировать наличие положительной динамики в оказании помощи детям, больным МДД. Однако распространение информированности и повышение настороженности в отношении МДД имеет свою оборотную сторону в виде частых ошибочных или неоправданных рекомендаций со стороны специалистов, сталкивающихся с МДД.

Большинство таких ошибочных рекомендаций относительно безобидны, однако нередко встречаются и грубые ошибки, например, назначение метилпреднизолона. В выписке 2 (см. рисунок) можно видеть, что препарат назначен в рекомендованной для преднизолона дозе, что указывает на знакомство с консенсусом, в то же время возникает вопрос: почему не была проведена конвертация дозировок преднизолона в соответствующую по активности дозу метилпреднизолона? Однако это вопрос риторический, так как все возможные объяснения перечеркиваются высокой вероятностью развития стероидной миопатии. Это нечастое в общей популяции побочное действие метилпреднизолона при его применении в группе больных миопатиями и/или мышечными дистрофиями становится очень вероятным — это рекомендация, которая может навредить больному и дискредитировать метод лечения.

В связи с этим стоит упомянуть о необходимости создания института «центров экспертизы» или «экспертов» [9] в сфере ограниченных групп редких болезней. Кроме накопления опыта в отношении диагностики и специфической терапии определённого редкого заболевания, важнейшей задачей такого эксперта является создание и координация действий мультидисциплинарных бригад, без которых невозможна полноценная курация больных с заболеваниями, подобными МДД.

Создание в последние годы «центров орфанных заболеваний» заслуживает всяческого одобрения, однако они во многом дублируют уже существовавшую медико-генетическую помощь, и они физически и технически не в состоянии обеспечить адекватную помощь

даже в небольшой части наиболее изученных редких заболеваний. Основной задачей центров орфанных заболеваний (ЦОЗ), как и медико-генетических центров, в системе помощи при орфанных заболеваниях могла бы являться первичная диагностика или «сортировка» больных по направлениям профильных экспертов. При этом, если такой ЦОЗ обладает опытом и возможностями для курации определённого орфанного заболевания или группы заболеваний, ЦОЗ сам может выступать в роли такого центра экспертизы. Объять же необъятное — все редкие болезни — не сможет ни одна медицинская структура.

Список литературы

1. Шатилло А. В. Аналіз стану надання медичної допомоги хворим на м'язову дистрофію Дюшенна в Україні // Український вісник психоневрології. 2012. Т. 20, вип. 3 (72). С. 150—151.
2. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management / Birnkrant D. J., Bushby K., Bann C. M. [et al.] // *Lancet Neurol.* 2018; 17(3): 251—267. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
3. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management / Birnkrant D. J., Bushby K., Bann C. M. [et al.] // *Ibid.* 2018; 17(4): 347—361. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5.
4. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan / Birnkrant D. J., Bushby K., Bann C. M. [et al.] // *Ibid.* 2018; 17(5): 445—455. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7.
5. Physical activity and the use of standard and complementary therapies in Duchenne and Becker muscular dystrophies / de Valle K. L., Davidson Z. E., Kennedy R. A. [et al.] // *J Pediatr Rehabil Med.* 2016; 9(1): 55-63. DOI: 10.3233/PRM-160364.
6. Complementary and alternative medicine for Duchenne and Becker muscular dystrophies: characteristics of users and caregivers / Zhu Y., Romitti P. A., Conway K. M. [et al.] // *Pediatr Neurol.* 2014; 51(1): 71—77. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.003.
7. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study / Bello L., Gordish-Dressman H., Morgenroth L. P. [et al.]; and the CINRG Investigators // *Neurology.* 2015; 85: 1048—55.
8. Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up / Merlini L., Gennari M., Malaspina E. [et al.] // *Muscle Nerve.* 2012; 45: 796—802.
9. Танцюра Л. Н., Шатилло А. В. Редкие заболевания: есть ли проблема, и существует ли решение? // Український вісник психоневрології. 2009. Т. 17, вип. 2 (59). С. 132—134.

Надійшла до редакції 19.07.2019 р.

ШАТИЛЛО Андрей Валериевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела детской психоневрологии и пароксизмальных состояний Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина; e-mail: shatilo@ukr.net

ФЕДОРЕНКО Анна Валерьевна, руководитель общественной организации «Всеукраинский родительский проект "МИО-ЛАЙФ"», г. Харьков, Украина; e-mail: annfe@meta.ua

SHATILLO Andrii, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of child psychoneurology and paroxysmal states of State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: shatilo@ukr.net

FEDORENKO Hanna, Head of Public organization "Ukrainian parent project "MIO-LIFE", Kharkiv, Ukraine; e-mail: annfe@meta.ua