

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-00-00

CC BY 4.0

Основополагающее значение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» в комплексной оценке состояния пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

Т.А. Гремякова¹, С.Б. Артемьева², Н.Д. Вашакмадзе³, И.П. Витковская⁴, В.И. Гузева⁵, О.В. Гузева⁵, Л.М. Кузенкова⁶, С.В. Михайлова⁷, Л.П. Назаренко⁸, Т.М. Первунина⁹, Н.Л. Печатникова⁴, Т.В. Подклетнова⁶, Г.Е. Сакбаева¹⁰, А.А. Степанов¹⁰, В.М. Сулов⁵, О.И. Гремякова¹, Н.И. Шаховская¹¹, С.С. Никитин¹²

¹Благотворительный фонд «Гордей»; Россия, 125466 Москва, ул. Соколово-Мещерская, 29;

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

³ФГБНУ «Центральная клиническая больница Российской академии наук»; Россия, 117593 Москва, Литовский бульвар, 1А;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., 2;

⁶ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;

⁷Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

⁸НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр»; Россия, 634050 Томск, набережная реки Ушайки, 10;

⁹Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

¹⁰ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

¹¹ГБУЗ МО «Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики»; Россия, 127486 Москва, ул. Ивана Сусанина, 1;

¹²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Татьяна Андреевна Гремякова tag@dmd-russia.ru

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – фатальное нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутацией гена, кодирующего белок дистрофин. В результате развивающегося и прогрессирующего повреждения и атрофии мышц пациенты теряют способность к самостоятельному передвижению, у них развиваются респираторные и кардиологические нарушения. На разных стадиях МДД используются разные методы ведения. Клинический эффект новых методов таргетной терапии МДД может зависеть от стадии болезни на момент назначения лечения: амбулаторной, когда пациент ходит самостоятельно, или неамбулаторной, когда способность к самостоятельной ходьбе утрачена. Сегодня нет единых критериев статуса пациента с точки зрения амбулаторности, а в клинических исследованиях и реальной практике используются разные подходы к ее оценке. Тем не менее определение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» критично для пациентов с МДД, так как подходы к ведению пациентов в амбулаторной и неамбулаторной стадии болезни различны. В статье представлены обзор, сравнение и анализ определений «амбулаторность» и «неамбулаторность», использованных в клинических исследованиях, реальной медицинской практике, международных стандартах и рекомендациях.

По итогам анализа предлагается в реальной клинической практике трактовать амбулаторность больных МДД как способность ходить без использования вспомогательных средств и без указания дистанции и времени, а потерей амбулаторности считать состояние, при котором пациент вынужден постоянно использовать инвалидное кресло для передвижения как вне дома, так и в домашних условиях.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, амбулаторность, неамбулаторность, рекомендации, клинические исследования, регуляторные документы, дистрофин, консенсус

Для цитирования: Гремякова Т.А., Артемьева С.Б., Вашакмадзе Н.Д. и др. Основопологающее значение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» в комплексной оценке состояния пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. Нервно-мышечные болезни 2022;12(2):00–00. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-00-00.

The concept of “ambulatory” and “non-ambulatory” in patients with Duchenne muscular dystrophy: definitions and criteria

T.A. Gremyakova¹, S.B. Artemyeva², N.D. Vashakmadze³, I.P. Vitkovskaya⁴, V.I. Guzeva⁵, O.V. Guzeva⁵, L.M. Kuzenkova⁶, S.V. Mikhailova⁷, L.P. Nazarenko⁸, T.M. Pervunina⁹, N.L. Pechatnikova⁴, T.V. Podkletnova⁶, G.E. Sakbaeva¹⁰, A.A. Stepanov¹⁰, V.M. Suslov⁵, O.I. Gremyakova¹, N.I. Shakhovskaya¹¹, S.S. Nikitin¹²

¹Charitable Foundation “Gordey”; 29 Sokolovo-Meshcherskaya St., Moscow 125466, Russia;

²Yu. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

³Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 1A Litovskiy Boulevard, Moscow 11759, Russia;

⁴Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Lane, Moscow 119049, Russia;

⁵Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

⁶National Medical Research Center for Children’s Health; Build. 1, 2 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119991, Russia;

⁷Russian Children’s Clinical Hospital; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;

⁸Research Institute of Medical Genetics; 10 Ushayka River Embankment, Tomsk 634050, Russia;

⁹Institute of Perinatology and Pediatrics; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

¹⁰Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the President Administration; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

¹¹Psycho-neurological Hospital for Children with CNS Lesions with Mental Disorders; 1 Ivana Susanina St., Moscow 127486, Russia;

¹²Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Tatyana Andreevna Gremyakova tag@dmd-russia.ru

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a fatal neuromuscular disease due to a mutation in the gene encoding dystrophin synthesis. In patients, muscle damage and atrophy progresses, the ability to move independently decreases as well as respiratory and cardiac functions. At various stages of the disease, different methods of care and treatment of patients with DMD are used. The clinical effect of new methods of DMD target therapy may depend on the stage of development of the disease (ambulatory or non-ambulatory). To date, there are no unified criteria for assessing the status of a patient in terms ambulatory. In clinical trials and real clinical practice, different approaches are used to assess the patient’s status. However, the conclusion about the functional capabilities is critical for patients with DMD as approaches in management of patients in ambulatory and non-ambulatory stages differ significantly. This necessitates expert consensus to achieve consistency and avoid any of discrepancies on that issue.

The paper reviews the available published data on the concepts of “ambulatory” and “non-ambulatory” used in clinical trials, real clinical practice, international standards and recommendations. As a conclusion of this analysis, it is proposed in real clinical practice to interpret “ambulation” in DMD patients as ability to walk without the use of assistive devices and without specifying the distance and time, and “non-ambulation” as condition in which the patient is forced to constantly use a wheelchair both indoors and outdoors.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, ambulatory, nonambulatory, recommendations, clinical research, regulatory documents, dystrophin, consensus

For citation: Gremyakova T.A., Artemyeva S.B., Vashakmadze N.D. et al. The concept of “ambulatory” and “non-ambulatory” in patients with Duchenne muscular dystrophy: definitions and criteria. Nervno-myshechnye bolezni = Neuro-muscular Diseases 2021;12(1):00–00. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-00-00.

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — фатальное нейромышечное заболевание, наследуемое по X-сцепленному типу. Развивается вследствие мутации гена, кодирующего белок дистрофин. Мутация приводит к недостаточной выработке или синтезу неполноценного дистрофина — белка цитоскелета, отвечающего за прочность, стабильность и функциональную актив-

ность мышечных волокон. Распространенность МДД, по данным разных источников, составляет 1:3500–1:6000 новорожденных мальчиков [1].

У пациентов с МДД развиваются прогрессирующее повреждение и атрофия мышц, что приводит к задержке моторного развития, нарастающей мышечной слабости, постепенной утрате способности к самостоятельному передвижению, респираторным и кардиологическим

нарушениям. Смерть, как правило, наступает в возрасте 20–30 лет из-за нарушения функции дыхания или сердечной недостаточности [2, 3].

Течение болезни принято разделять на несколько стадий в зависимости от способности ребенка самостоятельно передвигаться, т. е. быть амбулаторным.

Доклиническая стадия болезни — первые 2–3 года жизни ребенка; это период интенсивного естественного роста мышц, преобладающий над дистрофическими процессами, в связи с чем симптомы болезни слабо выражены и могут быть не замечены родителями и недооценены врачом. Тем не менее уже в это время возможно наблюдать следующие признаки задержки моторного развития: ребенок позже начинает держать голову, позже способен самостоятельно сидеть, стоять и ходить. У части пациентов отмечается задержка речевого и когнитивного развития. Также может быть выявлено бессимптомное повышение уровней трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы) непеченочного генеза. Перечисленные признаки должны привлечь внимание врача, особенно в семьях с отягощенным анамнезом. Тем не менее большинству мальчиков, страдающих МДД, диагноз устанавливается на более поздних стадиях болезни.

На ранней амбулаторной стадии (обычно с 3–5 лет) появляются классические признаки МДД: нарастающая мышечная слабость, быстрая утомляемость, неуклюжесть, частые падения, затруднения при подъеме по лестнице. При подъеме с пола пациент использует прием Говерса (последовательно опирается руками о пол, колени, бедра для того, чтобы принять вертикальное положение), формируется своеобразная «утинная» походка, ходьба на пальцах ног из-за контрактуры голеностопных суставов, развиваются выраженная псевдогипертрофия мышц голени («булавовидные» голени), «крыловидные» лопатки, «осиная» талия, гиперлордоз. Снижаются тонус мышц и сухожильные рефлексы, появляется тугоподвижность в суставах. Атрофия и слабость мышц более выражены в проксимальных отделах конечностей.

На поздней амбулаторной стадии мышечная слабость нарастает. Ходьба существенно затрудняется, прогрессируют патологические изменения позвоночного столба и контрактуры, особенно в голеностопных суставах.

Ранняя неамбулаторная стадия характеризуется утратой способности самостоятельно ходить, для передвижения ребенку требуется инвалидное кресло.

На поздней неамбулаторной стадии функции верхних конечностей постепенно утрачиваются, и даже в инвалидном кресле ребенок самостоятельно передвигаться не может, нарастает сердечная и легочная недостаточность, развиваются осложнения болезни [4].

На разных стадиях заболевания подходы к медикаментозному лечению и протоколы реабилитации,

показания к хирургическому вмешательству пациентов с МДД будут отличаться. Также используемые методы оценки прогрессирования болезни и моторных функций будут приводить к разным выводам о состоянии пациента с МДД. Сегодня уже доступны или находятся на разных этапах разработки новые методы патогенетической терапии МДД, включая препараты для генной терапии и общетерапевтического лечения, оптимальная эффективность которых может зависеть от стадии болезни в момент их назначения. При этом такие основополагающие понятия для оценки состояния пациента с МДД, как «амбулаторность» и «неамбулаторность», до сих пор не имеют общепринятых определений и продолжают обсуждаться. Для устранения понятийных разночтений и согласованности действий необходим консенсус, гарантирующий единообразие в подходах к ведению пациентов.

Целью настоящей работы является анализ публикаций, клинических исследований, международных и национальных рекомендаций на предмет дефиниций и критериев амбулаторности и неамбулаторности у пациентов с МДД.

Определения

Понятия «амбулаторность» и «неамбулаторность» имеют разные трактовки и критерии оценки в разных источниках. Так, понятие «амбулаторность», лимитирующее отбор пациентов по критериям включения в клинические исследования (либо исключения из них), в большинстве случаев более строгое. Это необходимо для получения максимально достоверной информации на однородной выборке пациентов о динамике изменения состояния пациента в рамках исследования, эффективности экспериментального лечения.

Определения и критерии обсуждаемых дефиниций, используемые в реальной клинической практике, приведенные международными регуляторами и описанные в клинических рекомендациях/стандартах лечения, часто не соответствуют критериям амбулаторности в клинических исследованиях.

Международные и национальные консенсусные рекомендации. В изученных международных и национальных рекомендациях определение амбулаторности не встречается, но указываются некоторые ее признаки, тогда как определение неамбулаторности найдено в 2 из 5 приведенных источников (табл. 1):

- в международных консенсусных рекомендациях 2010 г. определения обсуждаемых понятий отсутствуют, однако указаны их признаки. Так, в поздней амбулаторной стадии пациент теряет способность подниматься по ступенькам и вставать с пола. В ранней неамбулаторной стадии пациент в состоянии поддерживать позу и способен перемещаться какое-то время без посторонней помощи. Также указано, что в амбулаторной стадии используются следующие тесты на время для оценки моторной

функции: тест ходьбы на 10 метров, тест 6-минутной ходьбы, время подъема с пола, время подъема по лестнице на 4 ступени, время подъема с кресла. Для поздней амбулаторной и ранней неамбулаторной стадий релевантным тестом может быть оценка времени, за которое пациент надевает футболку. В поздней неамбулаторной стадии тесты на время неприменимы [5];

- в международных консенсусных рекомендациях 2018 г. обсуждаемые понятия также не определены, несмотря на разделение стадий болезни на амбулаторную (раннюю и позднюю) и неамбулаторную (раннюю и позднюю) [5];
- в национальных консенсусных рекомендациях Испании неамбулаторная стадия болезни описана как стадия утраты пациентом способности ходить [6];
- в национальных консенсусных рекомендациях Бразилии обсуждаемые понятия не расшифровываются [7];
- в национальных рекомендациях Канады для пациентов с МДД ранняя неамбулаторная стадия определена как стадия, в которой пациент вынужден использовать инвалидное кресло для передвижения [8].

Таким образом, большинство международных рекомендаций и стандартов не приводят конкретных критериев обсуждаемых понятий и оперируют такими широкими определениями, как потеря способности ходить и постоянная зависимость от инвалидного кресла, что обеспечивает персонифицированный и гибкий подход к ведению конкретного пациента в условиях реальной клинической практики.

Международные регуляторы. Понятие амбулаторности встречается в рекомендациях Европейского медицинского агентства (ЕМА) по проведению клинических исследований у пациентов с миодистрофией Дюшенна/Беккера (“Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy”). Амбулаторность определяется как «важная веха для пациентов с МДД». Обсуждается амбулаторный статус, но его четкого определения также не приводится. В рамках клинических исследований ЕМА рекомендует использовать тесты для оценки выносливости и способности ходить исключительно в амбулаторной стадии заболевания [9].

Национальный институт совершенствования здравоохранения (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) Великобритании определяет неамбулаторность как «неспособность более стоять даже с опорой и полную зависимость от инвалидного кресла дома и на улице, за исключением случаев, связанных с травмой или интеркуррентным заболеванием» [10].

В документе Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), посвященном МДД [11], определения обсуждаемых понятий отсутствуют.

Таблица 1. Определения «амбулаторности», «неамбулаторности», «потери амбулаторности» в международных и национальных клинических рекомендациях

Table 1. Ambulation, non-ambulatory and loss of ambulation definitions in international and national clinical guidelines

Источник Reference	Понятия амбулаторности/неамбулаторности Ambulation/non-ambulatory definitions
Consensus Standard of Care (K. Bushby et al., 2010) [5]	Не определено, однако указываются признаки стадии болезни и тесты для оценки моторной функции (в том числе на время), которые могут быть использованы на амбулаторной и неамбулаторной стадиях Not defined, but signs of the disease stage and tests to assess motor function (including timed tests) are indicated, to be used in ambulatory and non-ambulatory stages of Duchenne muscular dystrophy
Consensus Standard of Care (D. Birkkrant et al., 2018) [1]	Не определено Not defined
Spanish Consensus Guidelines (N.A. Osorio et al., 2018) [6]	Неамбулаторность: пациенты теряют способность ходить Non-ambulatory: patients lose the ability to walk
Brazil Consensus Guidelines (A.P. Q.C. Araujo et al., 2017) [7]	Не определено Not defined
The Diagnosis and Management of DMD (guide for families) [8]	Неамбулаторность: пациент вынужден использовать инвалидное кресло Non-ambulatory: patients need to use a wheelchair

Таким образом, в документах международных регуляторов нет конкретных количественных параметров (метров, шагов, секунд), позволяющих определять и разграничивать стадии болезни. В то же время NICE четко связывает неамбулаторность с полной зависимостью пациента от инвалидного кресла и невозможностью стоять даже с опорой.

Данные других источников литературы. Определения понятий «амбулаторность», «неамбулаторность», «потеря амбулаторности» даны в ряде публикаций, в том числе основанных на анализе данных крупных обсервационных исследований (табл. 2), таких как:

- регистр MD STARnet (The Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking and Research Network, США) – ретро- и проспективный регистр пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера, выявленных с 1 января 1982 г. до 21 декабря 2011 г. Регистр основан в 2002 г. наблюдающими за пациентами Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) [12, 13];
- CCHMC (The Comprehensive Neuromuscular Center at Cincinnati Children’s Hospital Medical Center, США) – регистр, содержащий в электронном виде

данные пациентов с МДД, наблюдавшихся в Центрах с 2004 до 2017 г. [14];

- CINRG DMD-NHS (The Co-operative International Neuromuscular Research Group DMD Natural History Study, США) – проспективный регистр естественного течения МДД, содержащий данные более 340 пациентов [15];
- DuchenneConnect – масштабный пациентский регистр, включающий данные пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера [16].

Из приведенных выше 11 работ количественные критерии для определения амбулаторности присутствуют лишь в 4, при этом подходы к ее оценке различны. В работах С.М. McDonald и соавт. (2013) [15] и L.N. Servais и соавт. (2013) [17] данный критерий представляет собой способность пациентов пройти 10 м, в то время как в публикации С. Vuillerot и соавт. (2009) [18] предлагается определение амбулаторности как способности пройти 10 шагов без помощи и без ограничения по

времени. В исследовании К.К. Naarding и соавт. (2020) потеря амбулаторности трактуется как невозможность пройти без поддержки 5 м [20]. В остальных 7 исследованиях используются качественные критерии потери амбулаторности, такие как постоянное использование инвалидного кресла, полная зависимость от инвалидного кресла, потеря способности ходить без поддержки и/или специальных устройств [12–14, 16]. Из рассмотренных источников особенно выделяется клиническое исследование NCT01098708 [22], в котором неамбулаторность является критерием включения и определяется как невозможность ходить уже больше 1 года. Это еще раз подчеркивает, насколько трактовки данных понятий могут варьировать в зависимости от целей и задач конкретного клинического исследования.

Кроме того, в ряде работ пациенты были разделены на группы амбулаторных и неамбулаторных, но при этом нет информации по определению данных терминов.

Таблица 2. Определения «амбулаторность», «неамбулаторность», «потеря амбулаторности» в литературе

Table 2. Ambulation, non-ambulatory and loss of ambulation definitions in investigated references

Источник Reference		Определение Definition
MD STARnet	S. Pettygrove et al., 2014 [12]	Потеря амбулаторности (начало потери амбулаторности): возраст, когда пациент перестает ходить или постоянно использует инвалидное кресло
	S. Kim et al., 2017 [13]	Loss of ambulation (onset of ceased ambulation): the age when the individual ceases walking or uses a wheelchair full time
CINRG Study Group	C.M. McDonald et al., 2013 [15]	Неамбулаторность: пациент не способен пройти 10 м при проведении теста на время – бега/ходьбы на 10 м Non-ambulatory: a subject is unable to ambulate 10 metres on a 10 m walk/run test
Duchenne-Connect	R. Wang et al., 2018 [16]	Потеря амбулаторности: постоянное использование инвалидного кресла Loss of ambulation: full time wheelchair use
CCHMC	J.R. Marden et al., 2020 [14]	Потеря амбулаторности: >4 баллов по шкале функциональной мобильности, что у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна соответствует необходимости постоянного использования инвалидного кресла Loss of ambulation: Functional Mobility Scale (FMS) score >4, which is indicative of patients' full-time use of a wheelchair for mobility in Duchenne muscular dystrophy
Другие исследования	L.N. Servais et al., 2013 [17]	Неамбулаторность: пациент не способен пройти более 10 м без поддержки Non-ambulatory: a subject is unable to walk more than 10 meters without human assistance
	C. Vuillerot et al., 2009 [18]	Амбулаторность: пациент способен пройти 10 шагов без поддержки и временного ограничения (шаг в данном случае определяется как каждое движение ноги с касанием пола) Ambulation (ability to walk): ability of a participant to move 10 steps forward without help and without a time limit (a step was counted when each foot moved forward touched the floor)
	B.F. Steffensen et al., 2002 [19]	Неамбулаторность: полная зависимость от инвалидного кресла Non-ambulatory: totally wheelchair dependency
	K.J. Naarding et al., 2020 [20]	Потеря амбулаторности: пациент не способен пройти 5 м без поддержки или ортезов Loss of ambulation: a subject is unable to walk 5 m without assistance or orthoses
	A.M. Connolly et al., 2015 [21]	Неамбулаторность: пациент не способен ходить без поддержки или вспомогательных средств Non-ambulatory: a subject is unable to walk without braces or assistive devices
	Study NCT01098708 [22]	Неамбулаторность: пациент не может ходить без вспомогательных средств 1 год или более Non-ambulatory: a subject is unable to walk without assistive devices for greater than or equal to one year

В некоторых исследованиях определяли возраст потери амбулаторности, но дефиниция данного термина не уточнялась [23–30]. В систематическом обзоре, проведенном S. Ryder и соавт. (2017), обнаружена значительная гетерогенность исследований с точки зрения критериев, используемых для оценки амбулаторного статуса, использования инвалидных кресел, мобильности, сколиоза, сердечной и дыхательной функции и интеллекта [31].

Амбулаторность и неамбулаторность в клинических исследованиях

1. Лекарственный препарат аталурен. В большинстве клинических исследований по оценке эффективности и безопасности аталурена — таргетного препарата генной терапии МДД, обусловленной нонсенс-мутацией, в качестве первичной конечной точки рассматривали изменение теста 6-минутной ходьбы (6MWD), а как вторичные конечные точки — оценку функциональных тестов на время (time function tests, TFT). Выполнение тестов и оценка проводились при каждом визите [32–34]. В связи с этим пациент мог быть включен в исследование, только будучи способным пройти определенную дистанцию во время теста 6MWD или TFT. Таким образом, в рамках конкретных исследований тесты 6MWD или TFT соотносились с понятием амбулаторности.

Так, в исследовании фазы IIb критерий включения подразумевал способность пройти 75 м в тесте 6MWD, в исследованиях ACT DMD и 041 (фаза III) — способность пройти ≥ 150 м и ≤ 80 % от расчетной величины для возраста и роста пациента, а в исследовании 019 понятие «неамбулаторность» определялось как «невозможность пройти/пробежать 10 м больше чем за 30 с» [35].

Данные критерии определялись дизайном конкретного исследования, разработанным для возможности отследить динамику прогрессирования заболевания в контрольной и экспериментальной группах и сравнить их между собой.

В то же время в обсервационном исследовании STRIDE по оценке долгосрочной эффективности и безопасности аталурена в реальной клинической практике неамбулаторность определяли как «полную зависимость от инвалидного кресла» [36].

2. Лекарственные препараты для коррекции пропуска экзона 45, 51, 53. В открытое многоцентровое исследование 204 (NCT02286947) для оценки безопасности и переносимости лечения этеплирсеном у мальчиков с диагнозом МДД в возрасте от 7 до 21 года были включены «минимально амбулаторные» или «неамбулаторные». Минимально амбулаторные пациенты определялись как способные самостоятельно пройти 10 м за 30 с или более либо как неспособные пройти ≥ 300 м в тесте 6MWD, неамбулаторные пациенты — как неспособные самостоятельно стоять [37]. В клинических исследованиях этеплирсена в критерии включения входили результаты теста 6MWD в диапазоне 180–440 м (исследования

201 NCT01396239 [38]/202 NCT01540409 [39]) и >300 м (исследование 301 PROMOVI NCT02255552 [40]).

Критерии включения пациентов с МДД в исследование NCT02500381 [41] препаратов SRP-4045 (казимерсен) и SRP-4053 (голодирсен) (ESSENCE) достаточно жесткие: значения теста 6MWD были в диапазоне 300–450 м. Первичной конечной точкой являлось изменение дистанции, пройденной за 6 мин на 96-й неделе исследования, по сравнению с исходным уровнем. Одна из вторичных конечных точек — потеря амбулаторности. В исследование набирали неамбулаторных и амбулаторных пациентов, которые могли пройти не меньше 300 м в тесте 6MWD. К неамбулаторным пациентам относили утративших способность ходить (0 м по тесту 6MWD). В исследовании появляется дополнительный термин «ограниченная амбулаторность». Исследование планирует предоставить дополнительные доказательства клинической эффективности, безопасности и фармакокинетики длительного лечения казимерсеном в более репрезентативной когорте пациентов.

В исследовании NCT04060199 [42] по оценке эффективности и безопасности вилтоларсена у пациентов с МДД, способных к самостоятельному передвижению (RACER53), амбулаторность определяют как способность ходить самостоятельно; функциональный показатель включения в исследование — способность ходить без поддержки и время подъема пациента из положения лежа менее 10 с.

В клиническом исследовании NCT04768062 [43] по оценке безопасности и эффективности вилтоларсена у амбулаторных пациентов с МДД (RACER53-X) в критериях включения указано: мальчики, подростки, взрослые. В качестве вторичных конечных точек используются стандартные тесты на время и оценка по шкале «Северная Звезда» (North Star Ambulatory Assessment, NSAA).

В клиническом исследовании NCT04956289 [44] по оценке безопасности, переносимости и эффективности вилтоларсена у амбулаторных и неамбулаторных пациентов с МДД вторичные конечные точки включают не только тесты на время для первой группы пациентов, но и тесты оценки силы рук и оценку функции легких.

Понятия «амбулаторность» и «неамбулаторность» в инструкциях таргетных лекарственных препаратов для лечения МДД. В инструкции по применению аталурена показание к применению обозначено следующим образом: «Лечение мышечной дистрофии Дюшенна, вызванной нонсенс-мутацией в гене дистрофина у ходячих пациентов старше 2 лет. Наличие нонсенс-мутации в гене дистрофина должно определяться генетическим тестированием» [45]. Верхняя граница возраста пациента и количественные параметры амбулаторности для назначения препарата в инструкции отсутствуют.

Показание к применению этеплирсена — МДД, вызванная мутациями гена дистрофина, корректируемыми пропуском экзона 51с пропуском экзона 51 [39]. Препарат исследовали на когорте пациентов в возрасте от 4 до 19 лет без указания статуса их амбулаторности.

Инструкция по применению голодирсена рекомендует назначать препарат детям с МДД, вызванной мутациями гена дистрофина, корректируемыми пропуском экзона 53. Возраст детей в приводимом в инструкции исследовании — 6–13 лет. Указаний по обсуждаемым понятиям в документе нет [46].

Инструкция вилтолурсена [47] не содержит указаний по определению амбулаторности больных для назначения препарата, но имеет ссылку, что препарат изучали в когорте амбулаторных детей в возрасте от 10 до 12 лет, которые не менее 3 мес получали кортикостероиды. Также указывается, что в другом исследовании препарат использовали в когорте амбулаторных и неамбулаторных пациентов в возрасте от 5 до 18 лет.

Казимерсен рекомендуют назначать детям с МДД, вызванной мутациями гена дистрофина, корректируемыми пропуском экзона 45. Возраст детей в исследовании — 7–13 лет. Указаний по оценке способности пациентов передвигаться в инструкции нет [48].

Таким образом, 4 из 5 инструкций по применению и назначению обсуждаемых генотерапевтических препаратов не содержат определения амбулаторности, а в случае ее упоминания нет четких критериев понятия и его количественной оценки.

Заключение

В основных проанализированных источниках литературы понятия «амбулаторный пациент» и «неамбулаторный пациент» не имеют однозначного определения. Международные и национальные клинические рекомендации и стандарты также оперируют достаточно широкими определениями обсуждаемых понятий, не опираясь на какие-либо строгие критерии.

Разночтения дефиниции имеются в клинических исследованиях, но при этом исследования часто ставят более жесткие критерии, что объясняется необходи-

мостью регулярного измерения и сопоставления тех или иных параметров в экспериментальной и контрольной группах. В то же время в реальной клинической практике, международных, локальных клинических рекомендациях и обсервационных исследованиях чаще используются более мягкие критерии обсуждаемых понятий, что приводит к разным вариантам определений. Амбулаторность преимущественно определяется как способность ходить без использования вспомогательных средств и без указания дистанции и времени. В отдельных случаях используются количественные критерии (время прохождения дистанции, время подъема из положения лежа и т. д.). В качестве определения неамбулаторности/потери амбулаторности чаще встречаются качественные критерии, такие как постоянная потребность в использовании инвалидного кресла для передвижения, невозможность ходить или стоять с поддержкой.

Так или иначе понятие амбулаторности является вопросом врачебного консенсусного суждения, которое должно учитывать индивидуальные аспекты пациента в каждом конкретном случае. Для Российской Федерации врачебный консенсус по определению данных параметров у пациентов с МДД имеет особое значение в связи с работой фонда «Круг добра», который на основе врачебных консилиумов проводит закупки дорогостоящих таргетных препаратов, замедляющих прогрессирование болезни и улучшающих качество жизни пациентов. Определение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» критично также при выборе тактики ведения пациентов с МДД, находящихся на разных стадиях болезни.

На основании проведенного анализа предлагаем в реальной клинической практике трактовать амбулаторность больных МДД как способность ходить без использования вспомогательных средств, без указания проходимой дистанции и времени на ее преодоление, а под потерей амбулаторности считать состояние, при котором пациент вынужден постоянно использовать инвалидное кресло для передвижения как вне дома, так и в домашних условиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018;17(3):251–67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
2. Guiraud S., Chen H., Burns D.T., Davies K.E. Advances in genetic therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Exp Physiol* 2015;100:1458–67. DOI: 10.1113/EP085308.
3. Van Ruiten H., Bushby K., Guglieri M. State of the art advances in Duchenne muscular dystrophy. *EMJ* 2017;2:90–9.
4. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. 17 December 2015. EMA/CHMP/236981/2011. P. 2.
5. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J. et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9(1):77–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
6. Osorio N.A., Cantillo M.J., Salas C.A. et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy.

- Neurologia 2019;34(7):469–81.
DOI: 10.1016/j.nrl.2018.01.001.
7. Araujo A.P.Q.C., Carvalho A.A.S., Cavalcanti E.B.U. et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(8):104–13.
DOI: 10.1590/0004-282x20170112.
8. The Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy. Available at: <https://muscle.ca/wp-content/uploads/2019/09/DMDstandardsofcare-EN.pdf>.
9. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. 17 December 2015. EMA/CHMP/236981/2011. P. 9.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene (*HST3*). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst3/resources/ataluren-for-treating-duchenne-muscular-dystrophy-with-a-nonsense-mutation-in-the-dystrophin-gene-pdf-1394899207621>.
11. Duchenne Muscular Dystrophy and Related Dystrophinopathies: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry". U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) 2018. Available at: <https://www.fda.gov/media/92233/download>.
12. Pettygrove S., Lu Z., Andrews J.G. et al. Sibling concordance for clinical features of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2014;49(6):814–21.
DOI: 10.1002/mus.24078.
13. Kim S., Zhu Y., Romitti P.A. et al. Associations between timing of corticosteroid treatment initiation and clinical outcomes in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromusc Dis* 2017;27(8):730–7.
DOI: 10.1016/j.nmd.2017.05.019.
14. Marden J.R., Freimark J., Yao Z. et al. Real-world outcomes of long-term prednisone and deflazacort use in patients with Duchenne muscular dystrophy: experience at a single, large care center. *J Compar Effect Res* 2020;9(3):177–89.
DOI: 10.2217/ce-2019-0170.
15. McDonald C.M., Henricson E.K., Abresch R.T. et al. CINRG Investigators. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study – a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: Design of protocol and the methods used. *Muscle Nerve* 2013;48(1):32–54.
DOI: 10.1002/mus.23807.
16. Wang R., Barthelmy T.F., Martin A.S. et al. DMD genotype correlations from the Duchenne Registry: Endogenous exon skipping is a factor in prolonged ambulation for individuals with a defined mutation subtype. *Hum Mut* 2018;39(9):1193–202.
DOI: 10.1002/humu.23561.
17. Servais L., Deconinck N., Moraux A. et al. Innovative methods to assess upper limb strength and function in non-ambulant Duchenne patients. *Neuromusc Dis* 2013;23(2):139–48.
DOI: 10.1016/j.nmd.2012.10.022.
18. Vuillerot C., Girardot F., Payan C. et al. Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the Motor Function Measure. *Dev Med Child Neurol* 2009;52(1):60–5.
DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03316.x.
19. Steffensen B.F., Lyager S., Werge B. et al. Physical capacity in non-ambulatory people with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy: a longitudinal study. *Dev Med Child Neurol* 2002;44(9):623–32.
DOI: 10.1017/s0012162201002663.
20. Naarding K.J., Harmen R., Erik W. et al. MRI vastus lateralis fat fraction predicts loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2020;94(13):E1386–E1394.
DOI: 10.1212/WNL.0000000000008939.
21. Connolly A.M., Malkus E.C., Mendell J.R. et al. Outcome reliability in non-ambulatory boys/men with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2015;51(4):522–32.
DOI: 10.1002/mus.24346.
22. NCT01098708. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01098708>.
23. Alman B.A., Raza S.N., Biggar W.D. Steroid treatment and the development of scoliosis in males with Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg* 2004;86-A(3):519–24.
DOI: 10.2106/00004623-200403000-00009.
24. Kinali M., Main M., Eliahoo J. et al. Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11(3):160–6.
DOI: 10.1016/j.ejpn.2006.12.002.
25. Ricotti V., Ridout D.A., Scott E. et al. NorthStar Clinical Network. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2013;84(6):698–705.
DOI: 10.1136/jnnp-2012-303902.
26. Mendell J.R., Goemans N., Lowes L.P. et al. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2016;79(2):257–71.
DOI: 10.1002/ana.24555.
27. Humbertclaude V., Hamroun D., Bezzou K. et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: Implication for clinical trials. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(2):149–60.
DOI: 10.1016/j.ejpn.2011.07.001.
28. Goemans N., Signorovitch J., Sajeev G. et al. P202A composite prognostic score for time to loss of walking ability in Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Neuromusc Dis* 2019;29:S108.
DOI: 10.1016/j.nmd.2019.06.257.
29. Deighton A., Szabo S., Salhany R. et al. Pro63 the natural history of Duchenne muscular dystrophy in the corticosteroid era: a systematic review of studies from Canada and the US. *Value Health* 2019;22:S852.
DOI: 10.1016/j.jval.2019.09.2393.
30. Szabo A., Szabo S., Gooch K. et al. Pro65 variability in age at loss of ambulation by genotype among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Value Health* 2019;22:S853.
DOI: 10.1016/j.jval.2019.09.2395.
31. Ryder S., Leadley R.M., Armstrong N. et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:79.
DOI: 10.1186/s13023-017-0631-3.
32. Bushby K., Finkel R., Wong B. et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014;50(4):477–87.
DOI: 10.1002/mus.24332.
33. McDonald C.M., Campbell C., Torricelli R.E. et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10101):1489–98.
DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2.
34. Long-Term Outcomes of Ataluren in Duchenne Muscular Dystrophy, 2020. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03179631>.
35. McDonald C.M., Muntoni F., Penematsa V. et al. Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients. *J Compar Effect Res* 2022;11(3):139–55.
DOI: 10.2217/ce-2021-0196.
36. Muntoni F., Desguerre I., Guglieri M. et al. Ataluren use in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: patient demographics and characteristics from the STRIDE Registry. *J Compar Effect Res* 2019;8(14):1187–200.
DOI: 10.2217/ce-2019-0086.
37. Khan N., Eliopoulos H., Han L. et al. Eteplirsen investigators and the CINRG DNHS investigators. Eteplirsen treatment attenuates respiratory decline in ambulatory and non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromusc Dis* 2019;6:213–25.
DOI: 10.3233/JND-180351.
38. NCT01396239. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01396239>.

39. NCT01540409. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01540409>.
40. NCT02255552. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255552>.
41. NCT02500381. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500381>.
42. NCT04060199. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060199>.
43. NCT04768062. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04768062>.
44. NCT04956289. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04956289>.
45. Ataluren. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=63d61549-3c36-4239-9bbe-3913ff25b3ef&t= <https://medum.ru/ataluren>.
46. VYONDYS 53 (golodirsen) injection label. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211970s000lbl.pdf.
47. Highlights of prescribing information – Viltolarsen. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212154s000lbl.pdf.
48. AMONDYS 45 (casmersen) injection label. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213026lbl.pdf.

Вклад авторов

Т.А. Гремякова, О.В. Гузева, С.В. Михайлова, Л.П. Назаренко, Т.М. Первунина, А.А. Степанов, Н.И. Шаховская: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи;
 С.Б. Артемьева, Н.Д. Вашакмадзе, И.П. Витковская, Л.М. Кузенкова, Н.Л. Печатникова, Т.В. Подклетнова, Г.Е. Сакбаева, В.М. Суслов, О.И. Гремякова: сбор, анализ и интерпретация данных;
 С.С. Никитин: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, окончательное утверждение версии статьи;
 В.И. Гузева: окончательное утверждение версии статьи.

Authors' contributions

T.A. Gremyakova, O.V. Guzeva, S.V. Mikhailova, L.P. Nazarenko, T.M. Pervunina, A.A. Stepanov, N.I. Shakhovskaya: development of the concept and design of the study, writing the article;
 S.B. Artemyeva, N.D. Vashakmadze, I.P. Vitkovskaya, L.M. Kuzenkova, N.L. Pechatnikova, T.V. Podkletnova, G.E. Sakbaeva, V.M. Suslov, O.I. Gremyakova: collection, analysis and interpretation of data;
 S.S. Nikitin: design of the study, writing the article, final approval of the version of the article;
 V.I. Guzeva: final approval of the version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.А. Гремякова / T.A. Gremyakova: <https://orcid.org/0000-0001-7317-3971>
 С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>
 Н.Д. Вашакмадзе / N.D. Vashakmadze: <https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>
 И.П. Витковская / I.P. Vitkovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1558>
 Л.М. Кузенкова / L.M. Kuzenkova: <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
 С.В. Михайлова / S.V. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-2115-985X>
 Л.П. Назаренко / L.P. Nazarenko: <https://orcid.org/0000-0002-1861-433X>
 Т.М. Первунина / T.M. Pervunina: <https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>
 Н.Л. Печатникова / N.L. Pechatnikova: <https://orcid.org/0000-0002-2445-132X>
 Т.В. Подклетнова / T.V. Podkletnova: <https://orcid.org/0000-0001-6415-156X>
 Г.Е. Сакбаева / G.E. Sakbaeva: <https://orcid.org/0000-0002-3651-851X>
 А.А. Степанов / A.A. Stepanov: <https://orcid.org/0000-0001-7634-5783>
 В.М. Суслов / V.M. Suslov: <https://orcid.org/0000-0002-5903-8789>
 О.И. Гремякова / O.I. Gremyakova: <https://orcid.org/0000-0001-8607-1819>
 Н.И. Шаховская / N.I. Shakhovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-3117-636X>
 С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Государственное бюджетное финансирование.

Financing. State budget funding.

Статья поступила: 28.02.2022. **Принята к публикации:** 31.03.2022.

Article submitted: 28.02.2022. **Accepted for publication:** 31.03.2022.