

Консенсус по концепции современной эффективной терапии мышечной дистрофии Дюшенна

Т.А. Гремякова^{1,2}, С.Б. Артемьева³, Е.Н. Байбарина⁴, Н.Д. Вашакмадзе⁵, В.И. Гузева⁶, Е.В. Гусакова⁷,
Л.М. Кузенкова⁸, А.Е. Лаврова⁹, О.А. Львова^{10,11}, С.В. Михайлова¹², Л.П. Назаренко¹³, С.С. Никитин¹⁴,
А.В. Поляков¹⁴, Е.Л. Дадали¹⁴, А.В. Румянцев¹⁵, Г.Е. Сакбаева², В.М. Суслов⁶, О.И. Гремякова¹,
А.А. Степанов², Н.И. Шаховская¹⁶

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

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

³Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

⁴ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»; Россия, 117198 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

⁵ФГБНУ «Центральная клиническая больница Российской академии наук»; Россия, 117593 Москва, Литовский бульвар, 1А;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

⁷ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А;

⁸ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;

⁹Институт педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»; Россия, 603155 Нижний Новгород, ул. Семашко, 22;

¹⁰ГАУЗ СО «Детская городская больница № 9»; Россия, 620050 Екатеринбург, ул. Решетская, 51;

¹¹ФГАОУ «Уральский государственный университет им. Б.Н. Ельцина»; Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19;

¹²Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

¹³НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр»; Россия, 634050 Томск, Набережная реки Ушайки, 10;

¹⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

¹⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

¹⁶ГБУЗ МО «Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики»; Россия, 127486 Москва, ул. Ивана Сусанина, 1

Контакты: Татьяна Андреевна Гремякова [tag@dmd-russia.ru](mailto>tag@dmd-russia.ru)

Мышечная дистрофия Дюшенна – генетическое орфанное нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутацией гена *DMD*, кодирующего белок дистрофин. В результате развивающегося и прогрессирующего повреждения и атрофии мышц дети теряют способность ходить, у них развиваются респираторные и кардиологические нарушения. При условии ранней диагностики медицинская помощь, направленная на максимально продолжительное сохранение амбулаторности пациента, при терапии глюокортикоидами и реабилитационных мероприятиях для предупреждения сердечно-легочных осложнений и остеопороза существенно меняет траекторию развития заболевания. Эффективность новых препаратов генной таргетной терапии миодистрофии Дюшенна, частично восстанавливающих синтез полноразмерного или редуцированного дистрофина, зависит от их своевременного и адекватного использования в сочетании с комплексной медицинской помощью, рекомендованной для данной нозологии.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, рекомендации, дистрофин, глюокортикоиды, витамин D, реабилитация, генотерапия

Для цитирования: Гремякова Т.А., Артемьева С.Б., Байбарина Е.Н. и др. Консенсус по концепции современной эффективной терапии мышечной дистрофии Дюшенна. Нервно-мышечные болезни 2023;13(2):00–00. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-00-00

Consensus concept of modern effective therapy for Duchenne muscular dystrophy

T.A. Gremyakova^{1,2}, S.B. Artemyeva³, E.N. Baybarina⁴, N.D. Vashakmadze⁵, V.I. Guzeva⁶, E.V. Gusakova⁷, L.M. Kuzenkova⁸, A.E. Lavrova⁹, O.A. Lvova^{10,11}, S.V. Mikhaylova¹², L.P. Nazarenko¹³, S.S. Nikitin¹⁴, A.V. Polyakov¹⁴, E.L. Dadali¹⁴, A.V. Rumyantsev¹⁵, G.E. Sakbaeva², V.M. Suslov⁶, O.I. Gremyakova¹, A.A. Stepanov², N.I. Shakhovskaya¹⁶

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

²Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the President Administration; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

³Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

⁴V.I. Kulakov Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

⁵Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 1A Litovskiy Bulvar, Moscow 117593, Russia;

⁶Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

⁷Central State Medical Academy of the President Administration; Build. 1A, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

⁸National Medical Research Center for Children’s Health; Build. 1, 2 Lomonosovskiy Prospect, Moscow 119991, Russia;

⁹Volga Research Medical University, Institute of Pediatrics University Clinic; 22 Semachko St., Nizhny Novgorod 603155, Russia;

¹⁰Children’s City Hospital No. 9; 51 Reshetskaya St., Yekaterinburg 620050, Russia;

¹¹Ural State University named after B.N. Yeltsin; 19 Mira St., Yekaterinburg 620002, Russia;

¹²Russian Children’s Clinical Hospital; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;

¹³Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center; 10 Naberezhnaya reki Ushayki, Tomsk 634050, Russia;

¹⁴N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

¹⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

¹⁶Psycho-neurological Hospital for Children with CNS Lesions with Mental Disorders; 1 Ivana Susanina St., Moscow 127486, Russia

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

Duchenne muscular dystrophy is a genetic orphan neuromuscular disease caused by a mutation in the *DMD* gene encoding the protein dystrophin. As a result of developing and progressive muscle damage and atrophy, children lose the ability to walk, develop respiratory and cardiac disorders. The core elements of good care standards are early diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis, daily physical therapy, regular rehabilitation, glucocorticosteroids, and control of heart and lung function. The clinical effect of new targeted pathogenetic therapies for Duchenne muscular dystrophy, restoring synthesis of full or truncated dystrophin, depend on their appropriate combination with existing standards of care.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, recommendations, dystrophin, glucocorticosteroids, vitamin D, physical therapy, gene therapy

For citation: Gremyakova T.A., Artemyeva S.B., Baybarina E.N. et al. Consensus concept of modern effective therapy for Duchenne muscular dystrophy. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(2):00-00. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-00-00

Введение

Миодистрофия Дюшенна (МДД) – «частое» редкое неврально-мышечное заболевание, «генетический убийца» мальчиков № 1 в мире: 1 из 3500–5000 мальчиков в мире рождается с МДД [1, 2]. Обычно мутация является наследственной; в трети случаев имеет место спонтанная мутация (*de novo*). Ген дистрофина *DMD* (Xp21.2–p21.1) – один из самых больших генов человека (2,2 Мб), содержит 79 экзонов [3]. Среди мутаций в ~65 % случаев встречаются крупные делеции, в ~10 % – дупликации, которые выявляются в экзонах 45–55 и 2–10 соответственно. Остальные случаи – результат точковых и малых мутаций, из которых 10–15 % составляют нонсенс-мутации (стоп-мутации) [4–6].

Белок дистрофин необходим для работы скелетных мышц, дыхательной и сердечно-сосудистой систем,

обеспечивает механическую и структурную стабильность мембраны мышечных волокон при их сокращении. Он также является амортизатором нагрузок на мышечные волокна при их сокращении, его отсутствие приводит к постепенному разрушению мышечной ткани, которая составляет ~40 % массы тела человека. Изоформы белка дистрофина с меньшей молекулярной массой участвуют в работе различных органов и систем, включая клетки головного мозга [7, 8].

Течение МДД у конкретного больного зависит от совокупности экзо- и эндогенных факторов: типа и расположения мутации, генетических особенностей ребенка, возраста постановки диагноза, качества оказания медицинской помощи и ухода за ребенком в семье, а также наличия и доступности таргетной патогенетической терапии [9].

В зависимости от степени разрушения мышц и прогрессирования болезни в течении МДД имеются 3 основополагающих функциональных периода:

- 1) ребенок утрачивает способность ходить в возрасте 6–15 лет;
- 2) подросток/юноша утрачивает способность пользоваться руками в возрасте 15–30 лет;
- 3) ухудшение функций дыхательной и сердечной систем, в результате чего пациентам для существования требуется респираторная поддержка.

Медицинская помощь детям с МДД направлена на замедление прогрессирования симптомов заболевания, максимально продолжительное сохранение способности передвигаться самостоятельно с использованием современных реабилитационных средств, предупреждение и профилактику осложнений. Качественная и своевременная медицинская помощь на амбулаторной стадии болезни является залогом более доброкачественного течения болезни. С учетом того, что средний возраст постановки диагноза в развитых странах составляет 4,5 года, в распоряжении специалистов и семей имеется всего несколько лет, когда арсенал мероприятий по надлежащему уходу может быть максимально эффективен [10].

С внедрением в практику методов реабилитации, терапии глюокортикоидами (ГКС), доступной респираторной поддержки продолжительность жизни больных увеличилась на 10–15 лет, и ее среднее значение приближается к 30 годам. Смерть при МДД в большинстве случаев наступает от сердечной недостаточности [4].

Цель настоящей работы – обозначить ключевые составляющие практических показателей прогноза прогрессирования болезни и эффективности медицинской помощи, обобщить и сделать доступными для клинической практики опубликованные международные данные по оптимальному ведению пациентов с МДД, включая последние достижения патогенетической терапии.

В базах Medline, Embase и Cochrane проведены поиск и анализ рекомендаций по ведению больных МДД с 2018 г., новых информативных прогностических показателей течения болезни. Проанализированы международный опыт ведения детей с МДД и роль семей на примере российских и международных пациентских организаций.

В репрезентативном обзоре N. Ferizovic и соавт. (2022) [9] предложены 23 прогностических показателя тяжести прогрессирования МДД. Эндогенные показатели включают возраст мальчика при постановке диагноза, возраст манифестации симптомов, генетические модификаторы, тип и расположение мутации, рост, массу тела и индекс массы тела. Экзогенные показатели включают прием кардиологических препаратов, ГКС (возраст начала лечения, доза, продолжительность воздействия, фармакологический агент и режим

приема (ежедневный или интермиттирующий)), новых патогенетических препаратов (аталурен, ATL1102, дри-саперсен, эдасалонексент, этеплирсен, идебенон, оксандролон, ТАС-205, ваморолон, вилтоларсен), хирургию нижних конечностей и позвоночника, ортезы, респираторную поддержку. В отдельных исследованиях приводятся убедительные данные о важности профилактики и лечения остеопороза и роли витамина D [11, 12], реабилитации и регулярной умеренной физической активности [2, 13].

По итогам анализа нами сформулирована шестиверхневая концепция ключевых критериев и составляющих эффективной терапии больных МДД для практического клинического применения с момента постановки диагноза (см. рисунок).

Основной принцип ведения больных на ранних стадиях МДД – максимально сохранить способность мальчиков самостоятельно ходить, а также предупредить и замедлить развитие инвалидизирующих осложнений [2, 10]. Решение этой задачи возможно при максимально ранней диагностике и последующем применении комплекса мероприятий, включающего профилактику остеопороза, контрактур, сохранение объема движений в суставах (прежде всего голеностопного), своевременное и пациентоориентированное назначение ГКС, контроль и поддержку работы сердца и дыхательной системы. Появившаяся в последние годы патогенетическая таргетная генотерапия для определенных типов и локализаций мутаций гена *DMD* завершает пирамиду.

Рассмотрим отдельные компоненты представленной концепции.



Ранняя диагностика

Ранняя диагностика МДД в возрасте 1–3 лет с определением локализации, типа и размера мутации является одним из основных прогностических факторов более благоприятного течения болезни. Точный генетический анализ позволяет выбрать патогенетический

препарат и начать таргетную терапию в комбинации с базовой медицинской помощью и соблюдением стандартов ухода за больным в семье.

Доступность диагностики сегодня в большинстве стран позволяет выявлять МДД в возрасте 4,5 года, а в Италии даже до 3 лет [14]. В России средний возраст установления диагноза в 2021 г. составил 6–7 лет [15]. MD STARnet определяет задержку установления диагноза МДД от момента, когда первые симптомы были озвучены врачу первичной медицинской помощи, до даты подтверждения диагноза в 2–5 лет [16]. Чем позже устанавливается диагноз, тем уже окно терапевтических возможностей, что может отрицательно и даже фатально сказаться на эффективности реабилитации, скорости появления осложнений и прогнозе течения болезни. Кроме того, семье требуется время для того, чтобы принять факт тяжелой болезни ребенка, получить и освоить необходимую информацию по уходу и лечению.

Ранняя диагностика и начало необходимых мероприятий – основа успеха в предотвращении развития контрактур, сохранении мышц, предупреждении остеопороза, эффективности патогенетического лечения [2, 10].

Витамин D – залог долгой ходьбы и качества жизни

Накоплено достаточно клинических и экспериментальных доказательств роли поддержания оптимального уровня витамина D при МДД на всем протяжении жизни пациента на течение болезни и качество жизни больного. После генетического подтверждения МДД необходимо немедленно определить в крови содержание витамина D (25(OH)D, кальцидиол) [2].

Клинические исследования (КИ) показывают, что по состоянию костной ткани и уровню витамина D пациенты с МДД практически не отличаются от пациентов с несовершенным остеогенезом [12]. Устранение дефицита витамина D приводит к нормализации сывороточных маркеров костной резорбции, уровня паратиреоидного гормона, увеличению минеральной плотности костной ткани, сокращению частоты переломов конечностей (с 7 до 2 раз) и отсутствию переломов позвонков [11].

Выявление малотравматичных/асимптомных переломов позвонков или переломов трубчатых костей у пациентов с МДД является признаком остеопороза и требует назначения антирезорбтивных препаратов. В качестве терапии 1-й линии рекомендуется внутривенное введение бисфосфонатов [2, 17, 18]. Это значительно снижает выраженность боли, способствует сохранению высоты позвонков [19] и статистически достоверно улучшает выживаемость больных МДД ($p = 0,005$) [20].

Для использования внутривенных бисфосфонатов, обладающих выраженным гипокальциемическим

действием, принципиально наличие в крови оптимальных уровней витамина D и кальция [21]. Показано, что уровень витамина D в крови тесно связан с эффективностью проводимой антирезорбтивной терапии [22]. Шансы пациентов на благоприятный ответ на терапию бисфосфонатами и его сохранение в ходе лечения в 4,5 раза выше при уровне витамина D >33 нг/мл. Вероятность неудовлетворительного ответа на терапию бисфосфонатами в 4 раза выше у пациентов с уровнем витамина D <30 нг/мл [23].

Нежелательные эффекты бисфосфонатной терапии проявляются тем сильнее, чем больше дефицит витамина D₃ [24] и гипокальциемия [25]. Острофазный ответ, связанный с первым введением бисфосфонатов, модулируется уровнем витамина D: его нормализация приводит к снижению температуры тела и уровня С-реактивного белка [26]. Оптимальные уровни витамина D для терапии остеопороза при МДД важны не только с точки зрения профилактики декомпенсации кальциево-фосфорного обмена и повышения эффективности бисфосфонатного лечения, но и для снижения вероятности отдаленных осложнений данной терапии.

Контроль и нормализация уровня витамина D на протяжении всей жизни больного МДД позволяет предупредить и снизить выраженность проблем с осложнениями со стороны опорно-двигательного аппарата и когнитивной функции больных без лишних финансовых затрат и ненужных интервенций, улучшает качество жизни больных и семей. Международные руководства рекомендуют контролировать уровень витамина D 1–2 раза в год [2].

Сохранение суставов и мышц

Для МДД характерны прогрессирующая дегенерация и слабость мышц, постуральная компенсация, риск формирования прогрессирующих контрактур и деформации суставов, а также функциональные нарушения, вызванные недостаточностью дистрофина [2]. Усовершенствование методов медицинской помощи при МДД привело к продлению периода сохранения способности самостоятельно ходить, снижению распространенности тяжелых контрактур и деформаций (в том числе инвалидизирующего сколиоза).

В настоящее время выделяют 3 основные причины, по которым мальчики с МДД преждевременно теряют способность ходить:

- 1) переломы длинных трубчатых костей ног в результате остеопороза. Риск таких переломов многократно снижается при контроле уровней витамина D и кальция [11];
- 2) контрактуры голеностопного сустава и деформация стоп. Проблема решается проведением активных и пассивных ежедневных упражнений на растяжение мышц, использованием ортезов [2];

3) прогрессирующая мышечная слабость, в том числе и в результате скачка роста. Прием ГКС поддерживает мышцы и задерживает рост ребенка [27].

Ограничение объема движений в суставах, постоянное пребывание в статическом положении, дисбаланс и фиброзные изменения мышц снижают их растяжимость, эластичность и способствуют развитию контрактур суставов [2]. Международный опыт показывает, что контрактуры не являются обязательным атрибутом МДД, а чаще всего становятся следствием неправильного ухода за больным в семье. Упражнения на растяжение мышц и поддержание подвижности суставов позволяют предупредить или минимизировать контрактуры и деформации. Сохранность и поддержание функции суставов, в первую очередь голеностопного, обеспечивают несколько дополнительных лет самостоятельной ходьбы ребенка.

Даже после потери способности к самостоятельному передвижению мобильность голеностопного сустава и отсутствие деформации стопы дают возможность вертикализации больных, уменьшают боль от контрактур и позволяют больному носить обычную обувь.

Клинические исследования доказали, что если ребенок с МДД ходит до 10 лет, то с большой вероятностью прогрессирующий сколиоз не будет инвалидизирующим и операция на позвоночнике не потребуется. Если подросток с МДД в возрасте 13 лет и старше ходит, его легкие продолжают развиваться, и их объем увеличивается. Чаще всего такие пациенты не нуждаются в респираторной поддержке, или она требуется им гораздо позже. Длительность стадии самостоятельного передвижения больных МДД определяет продолжительность и качество их жизни [28].

На силу мышц и способность ходить влияют следующие прогностические показатели течения МДД: возраст появления симптомов МДД и диагноза, генетические модификаторы и тип мутации гена, прием ГКС, рост и масса тела больного, использование патогенетической терапии (аталурен и этеплирсен) [9].

Распространенная ранее точка зрения о необходимости и пользе максимального ограничения мышечной нагрузки у детей с МДД перестала быть актуальной с появлением результатов последних КИ. Показано, что отсутствие регулярной дозированной мышечной нагрузки ускоряет атрофию и жировое перерождение мышц, в то время как умеренная регулярная физическая активность их сохраняет [13]. Безопасные виды физических упражнений при МДД – плавание и безнагрузочные велотренажеры – способствуют развитию и стабилизации состояния больных.

Рекомендуется избегать упражнений, вызывающих эксцентрические сокращения мышц, упражнений с высоким сопротивлением и силовыми нагрузками [10]. Полезны субмаксимальные аэробные нагрузки без перенапряжения и с соблюдением режима нагрузка/отдых.

В международной практике реабилитолог – основной специалист, участвующий в судьбе пациента с МДД на всех стадиях течения болезни. Меняется подход к цели, предмету и проведению реабилитации: если в начале болезни это продление способности ребенка ходить самостоятельно, то после утраты способности ходить, ее цель – сохранить функцию рук, предупредить сколиоз, контрактуры и деформацию суставов, оптимизировать позиционирование больного в коляске, сохранить возможность вертикализации. На поздних стадиях болезни на первый план выходит дыхательная реабилитация [10].

«Золотой стандарт» терапии миодистрофии Дюшена

Применение ГКС – краеугольный камень современного фармакологического лечения МДД. В многочисленных исследованиях показана способность ГКС замедлять прогрессирование МДД: увеличивается возраст самостоятельного передвижения, дольше сохраняются функциональные возможности рук, сила мышц, здоровье сердца и органов дыхания, повышается выживаемость, снижается риск развития инвалидизирующего сколиоза. Совокупность доказательств многочисленных исследований терапии ГКС при МДД подчеркивает значимость таких параметров терапии, как возраст начала лечения, дозы, продолжительность лечения, фармакологические агенты и режим их приема [9, 29–31]. За 15 лет наблюдений установлено, что терапия ГКС в 2 раза замедляет прогрессирование МДД, улучшает качество жизни больных МДД, снижает их смертность от всех причин на 76 % [31].

Эффективность терапии ГКС зависит также от генетических и физиологических особенностей детского организма, индивидуальной переносимости, адекватного подбора суточной дозы и режима приема, мониторинга и контроля побочных эффектов, своевременной коррекции параметров лечения. Назначать терапию ГКС рекомендуется ребенку старше 3 лет [32], не дожидаясь начала угасания моторных функций, как только естественное развитие моторных функций у ребенка выходит на плато [10]. В типичном случае у мальчика с МДД двигательные навыки продолжают развиваться до возраста 4–6 лет, хотя и более медленными темпами, чем у его здоровых сверстников. Более выраженный эффект на продолжительность самостоятельного передвижения оказывает начало приема ГКС до 7 лет [33, 34].

Наиболее часто рекомендуется самый изученный ежедневный режим приема преднизолона (0,75 мг/кг/сут) или дефлазакорта (0,9 мг/кг/сут). Существуют и другие схемы приема вышеуказанных препаратов, имеющие свои показания. При непереносимости ежедневной терапии ГКС возможен перевод ребенка на терапию по интермиттирующим схемам (через день, по выходным,

10 дней прием, 10 дней перерыв) с целью снижения выраженности побочных эффектов [2, 35–37].

Данные исследований и накопленный клинический опыт свидетельствуют о том, что дети легче переносят начало терапии ГКС при постепенном щадящем режиме увеличения доз ГКС [2]. Установлено также, что максимальную продолжительность периода самостоятельной ходьбы обеспечивает ежедневный прием ГКС в рекомендуемых дозах, но он же дает и максимальное количество побочных эффектов [38–42].

Больные МДД нуждаются в приеме ГКС в течение многих лет, что требует контроля побочных эффектов и своевременной коррекции терапии. Необходимо также учитывать влияние приема ГКС на эмоциональный фон ребенка и семью, использовать пациентоориентированный подход, выбирать режим и дозы препаратов, которые лучше всего обеспечивают баланс благоприятных и побочных эффектов.

По результатам опубликованных в последние годы многолетних исследований ГКС препаратом первого выбора при МДД является дефлазакорт [27, 34, 43]. Совокупность доказательств рандомизированных, проспективных, ретроспективных КИ и метаанализов свидетельствует о преимуществах дефлазакорта в сравнении с преднизоном/преднизолоном для замедления прогрессирования МДД по большинству параметров. Так, дефлазакорт обеспечивает достоверно более долгую возможность ходить, лучшую сохранность сердечной и легочной функций, более длительное функционирование рук и меньшую вероятность развития сколиоза. Прием дефлазакорта также ассоциируется с задержкой роста, меньшей общей массой тела и более высоким процентом безжировой массы тела больных МДД [27, 38, 40, 43–46].

Контроль и защита функций сердца

Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти пациентов с МДД. Снижение содержания или полное отсутствие дистрофина в миокарде приводит к развитию кардиомиопатии. По мере развития болезни миокард перестает справляться с физиологическими потребностями, что проявляется симптомами сердечной недостаточности. Прогрессирование болезни повышает риск развития жизнеугрожающих аритмий [2].

У пациентов, способных самостоятельно ходить, признаки и симптомы сердечной недостаточности часто малозаметны, и на них редко обращают внимание. Для максимального увеличения продолжительности и качества жизни важна опережающая стратегия ранней диагностики и лечения изменений сердца.

Выделено 5 прогностических показателей, влияющих на общую выживаемость при МДД: 1) назначение кардиопрепараторов; 2) прием ГКС; 3) установка системы вспомогательного кровообращения; 4) операции на позвоночнике; 5) необходимость в респираторной

поддержке [9]. Из перечисленных показателей два напрямую, а остальные опосредованно связаны с работой сердца. Авторы констатируют большую продолжительность жизни больных, принимающих ингибиторы аngiotenzinпревращающего фермента и их комбинацию с бета-блокаторами, отмечают влияние возраста начала лечения, приема ГКС (в том числе и длительности терапии ГКС), наличия респираторной поддержки.

Если фокусироваться на здоровье и функции сердца, то, согласно N. Ferizovic и соавт. (2022), определены следующие прогностические признаки тяжести МДД: индекс массы тела, прием ГКС и кардиопрепараторов, генетические модификаторы и тип мутации МДД, прием идебенона и респираторная поддержка [9].

Ретроспективные КИ использования ГКС при МДД обнаружили значительные преимущества их приема в отношении возникновения кардиомиопатии и снижения систолической функции [31, 47]. Дефлазакорт замедляет развитие дисфункции левого желудочка, оказывает более выраженное положительное влияние на сердце, чем преднизолон [48].

Независимо от возраста, назначать ингибиторы аngiotenzinпревращающего фермента в сочетании с бета-блокаторами следует с появлением симптомов сердечной недостаточности или при уменьшении фракции выброса левого желудочка, изменении размеров камер сердца либо наличии фиброза миокарда (по данным магнитно-резонансной томографии сердца или эхокардиографии). При отсутствии симптомов со стороны сердца медикаментозную профилактику кардиомиопатии назначают не позднее 10 лет [2].

Контроль и защита функций дыхательной системы

Осложнения со стороны органов дыхания с появлением и повсеместным использованием респираторной поддержки уступили первенство сердечной патологии и являются в настоящее время 2-й основной причиной смерти пациентов с МДД. Результаты КИ функций дыхания показывают, что первыми нарушаются показатели максимального давления вдоха и выдоха уже у пациентов 7–9 лет, тогда как показатели форсированной жизненной емкости легких и объем форсированного выдоха за секунду нарушаются позднее [2].

Выявлены следующие прогностические факторы, определяющие степень выраженности проблем с функциями дыхательной системы при МДД: генетические модификаторы, положение и тип мутации, прием ГКС, патогенетическая терапия (аталурен, этеплирсен, идебенон), респираторная поддержка и масса тела больного [9]. Установлено, что показатели форсированной жизненной емкости легких в зависимости от возраста и приема ГКС статистически выше у мальчиков на фоне терапии ГКС в возрастных группах 10–15 лет и старше [30].

Упреждающий подход к профилактике прогнозируемых осложнений со стороны органов дыхания предусматривает максимальное развитие функции легких на стадии МДД, когда ребенок может передвигаться самостоятельно, регулярную оценку функции дыхательной мускулатуры, своевременные упражнения на «растяжение» легких. На стадии потери способности ходить рекомендуется подключать помочь в откашливании, на более поздних стадиях болезни – неинвазивную искусственную вентиляцию легких в ночное время, а в дальнейшем и в дневное время. Это уменьшает риск развития респираторных осложнений, повышает качество и продолжительность жизни больных [2].

Патогенетическая терапия

В настоящее время повсеместно идут исследования новых препаратов для патогенетической терапии МДД. Десятки компаний работают над созданием универсальных и таргетных препаратов. Проходят 3-и фазы КИ универсальной генозаместительной терапии на основе AAV вирусов, несущих генетическую информацию для кодирования синтеза мини- и микродистрофина. В процессе исследований ряд малых молекул, оказывающих влияние на патологические процессы в мышцах при МДД для детей 2–3 лет или сразу после установления диагноза МДД [6].

Одобрены международными регуляторными органами и уже применяются в РФ таргетные препараты для прочтывания стоп-кодонов и пропуска экзонов 51, 53, которые назначают детям с МДД с раннего возраста. Совокупно они подходят ориентировочно для 40 % больных [6].

Таргетные препараты, корректирующие нарушение рамки считывания гена дистрофина путем пропуска определенных экзонов (51, 53, 45 и др.), обеспечивают синтез функционального укороченного белка дистрофина. Такой белок синтезируется при более доброкачественной форме дистрофинопатии – миодистрофии Беккера. Препараты для пропуска экзонов оказывают мультисистемное воздействие на больных, при длительном использовании продлевают способность к самостоятельной ходьбе на несколько лет, улучшают функции рук и дыхательной системы. КИ препаратов для пропуска экзонов (этеплирсен, голодирсен, казимерсен) проведены на когортах пациентов в возрасте от 6 мес до 23 лет, для препарата вилтоларсен – с 3 лет и старше [49–51]. Инструкции препаратов для пропуска экзонов не содержат возрастных и функциональных ограничений пациентов для начала, продолжения и отмены препаратов.

Еще один патогенетический препарат, аталурен, предназначен для лечения пациентов с МДД от 2 лет и старше, имеющих нонсенс-мутацию в гене дистрофина. Данный вид мутаций проявляется образованием преждевременных стоп-кодонов в матричной РНК. Аталурен действует на этапе трансляции белка в

рибосоме и позволяет, в отличие от других препаратов, восстановить синтез полноразмерного белка дистрофина [52].

Все вышерассмотренные препараты дают клинический эффект при длительном приеме. Они не устраняют причину болезни, но замедляют скорость прогрессирования и развития симптомов, продлевают на несколько лет способность ходить, предупреждают инвалидизацию. Долгосрочных результатов применения новой терапии пока нет в связи с тем, что препараты только пришли в клиническую практику.

Необходимо особо отметить, что все применяемые сегодня генотерапевтические препараты (для пропуска экзонов, прочтывания стоп-кодонов) изучали на фоне постоянного приема пациентами ГКС как базовой терапии. По имеющимся на сегодня результатам, ГКС – важная составляющая разрабатываемой патогенетической терапии, необходимая для максимального проявления ее клинической эффективности [50–55, 57]. Так, показано, что аталурен в комбинации с ГКС задерживает прогрессирование МДД у больных: увеличивает возраст потери способности ходить, отсрочивает ухудшение сердечной функции, улучшает показатели функциональных тестов на время, легочной и сердечной функции (в сравнении с пациентами, получающими только ГКС) [50, 52].

В 2022 г. ведущими экспертами федеральных медицинских центров РФ совместно с благотворительным фондом «Гордей» предложены клинические критерии амбулаторности для облегчения принятия решений практическим врачам по назначению патогенетической терапии больным МДД [56]. В настоящее время благотворительный фонд «Круг добра» обеспечивает более 300 российских детей с МДД препаратами таргетной генотерапии (зарегистрированный в РФ аталурен и одобренные международными регуляторами этеплирсен, голодирсен и вилтоларсен). За 2021–2022 гг. фонд «Круг добра» выделил на их закупку около 8 млрд руб.

Начинают получать таргетную генотерапию дети раннего возраста (1–3 года) на предсимптомной стадии болезни, которым по возрасту и физическому состоянию не показана терапия ГКС [2]. Возможно, что раннее назначение генотерапии будет менять течение МДД в такой степени, что детям в дальнейшем терапия ГКС не понадобится или будет назначена в более позднем возрасте. Эффективность новых препаратов предстоит оценить в последующие годы их использования.

В настоящее время предлагаемая патогенетическая терапия не может заменить существующие стандарты медицинской помощи детям с МДД по разным причинам, включая позднюю диагностику болезни, и максимально эффективна не вместо, а вместе с ними [57].

Генотерапия МДД венчает пирамиду составляющих эффективной терапии этой болезни. Соблюдение

стандартов медицинской помощи — залог максимальной эффективности патогенетической терапии.

Учитывая запредельно высокую стоимость новых препаратов, целесообразно предпринимать все возможные меры для получения максимальных результатов терапии. Следует использовать весь арсенал инструментов, предложенных доказательной медициной для ведения и терапии больных МДД.

Заключение

Разработанные и апробированные международные практики оказания медицинской помощи детям с МДД не могут повернуть вспять развитие болезни, но достоверно замедляют и меняют траекторию ее развития. Эффект новых препаратов таргетной патогенетической терапии МДД, частично восстанавливающих синтез полноразмерного или редуцированного дистрофина, зависит от стадии болезни на момент назначения лечения и обязательного соблюдения стандартов медицинской помощи. На основании проанализированных данных КИ, публикаций, обзоров по изучению влияния различных методов оказания медицинской помощи при МДД сформулирована шестиуровневая

концепция ключевых критериев и составляющих эффективной терапии больных МДД с момента установления диагноза для практического клинического применения.

Концепция включает в себя соблюдение комплекса условий: ранняя диагностика + контроль уровня витамина D + профилактика контрактур + своевременный старт приема дефлазакорта + реабилитация + надлежащая медицинская помощь (включая кардио- и респираторную поддержку). Это базис для приходящей в практику лечения МДД новой патогенетической терапии. Предложенный подход усиливает действие патогенетической терапии и является основой борьбы с тяжелейшим детским генетическим нервно-мышечным недугом. Предлагаемая концепция эффективной терапии МДД обеспечивает пациентоцентричную медицинскую помощь, замедляет темп течения болезни, позволяет избежать развития жизнеугрожающих осложнений, а также эффективно использовать выделяемые на закупку новейших патогенетических препаратов средства. МДД из фатального неизлечимого заболевания на наших глазах превращается в патологию, поддающуюся лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. 2018. *Lancet Neurol* 2018;17(3):251–67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
3. Koenig M., Hofman E.P., Bertelson C.J. et al. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987;50:509–17. DOI: 10.1016/0092-8674(87)90504-6
4. Crisafulli S., Sultana J., Fontana A. et al. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):141. DOI: 10.1186/s13023-020-01430-8
5. Romitti P.A., Da P., Zhu Y. et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. *Pediatrics* 2015;135(3):513–21. DOI: 10.1542/peds.2014-2044
6. Ricci G., Bello L., Torri F. et al. Therapeutic opportunities and clinical outcome measures in Duchenne muscular dystrophy. *Neurol Sci* 2022;1–9. DOI: 10.1007/s10072-022-06085-w
7. Blake D.J., Weir A., Newey S.E., Davies K.E. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev* 2002;82:291–329. DOI: 10.1152/physrev.00028.2001
8. Doorenweerd N., Mahfouz A., van Putten M. et al. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy [published correction appears in *Sci Rep* 2018;8(1):4058]. *Sci Rep* 2017;7(1):12575. DOI: 10.1038/s41598-017-12981-5
9. Ferizovic N., Summers J., Ortiz de Zarate I.B. Prognostic indicators of disease progression in Duchenne muscular dystrophy: A literature review and evidence synthesis. *PLoS One* 2022;17(3):e0265879. DOI: 10.1371/journal.pone.0265879
10. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018;17:4422(18)30025-5.
11. Bianchi M.L., Morandi L., Andreucci E. et al. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. *Osteoporos Int* 2011;22:529–39. DOI: 10.1007/s00198-010-1275-5
12. Bian Q., McAdam L., Grynpas M. et al. Increased rates of vitamin D insufficiency in boys with Duchenne muscular dystrophy despite higher vitamin D3 supplementation. *Global Pediatric Health* 2019;(6):1–7. DOI: 10.1177/2333794X19835661
13. Jansen M., van Alfen N., Geurts A.C.H. et al. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial “No use is disuse”. *Neurorehabilit Neural Rep* 2013;27(9):816–27. DOI: 10.1177/1545968313496326
14. D’Amico A., Catteruccia M., Baranello G. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Italy in the last decade: Critical issues and areas for improvements. *Neuromuscul Disord* 2017;27(5):447–51. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.02.006
15. Gremiakova T.A., Gremiakova O.I., Sakbaeva G.E. et al. Duchenne Muscular dystrophy diagnostic gaps in primary medical chain. 17 International Congress on Neuromuscular Diseases, Brussels, July 5–9, 2022. Abstr. eP04.01.06.
16. Bladen C.L., Salgado D., Monges S. The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mut* 2015;36(4):395–402. DOI: 10.1002/humu.22758
17. Ward L.M., Konji V., Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int* 2016;27:2147–79. DOI: 10.1007/s00198-016-3515-9

18. Bachrach L.K. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:454–60. DOI: 10.1097/MED.0000000000000106
19. Sbrocchi A.M., Rauch F., Jacob P. et al. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 2012;23:2703–11. DOI: 10.1007/s00198-012-1911-3
20. Gordon K.E., Dooley J.M., Sheppard K.M. et al. Impact of bisphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2011;127:e353–358. DOI: 10.1542/peds.2010-1666
21. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D в профилактике и лечении остеопороза – новый взгляд на известную проблему. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2019;10(II):102–6. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. The role of vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis: novel insight into the known issue. *RMJ. Medizinskoе obozrenie = Medical Review* 2019;10(II):102–6. (In Russ.).
22. Carmel A.S., Shieh A., Bang H., Bockman R.S. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int* 2012;23:2479–87. DOI: 10.1007/s00198-011-1868-7
23. Peris P., Martínez-Ferrer A., Monegal A. et al. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012; 51:54–8. DOI: 10.1016/j.bone.2012.03.026
24. Srivastava T., Dai H., Haney C.J. Serum 25-hydroxyvitamin D level and acute-phase reaction following initial intravenous bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 2011;26:437–8. DOI: 10.1002/jbmr.290
25. Rosen C.J., Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2003;348:1503, 1504. DOI: 10.1056/NEJM200304103481521
26. Bertoldo F., Pancheri S., Zenari S. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res* 2010;25:447–54. DOI: 10.1359/jbmr.09
27. Marden J.R., Freimark J., Yao Z. Real-world outcomes of long-term prednisone and deflazacort use in patients with Duchenne muscular dystrophy: experience at a single, large care center. *J Comp Eff Res* 2020;9(3):177–89. DOI: 10.2217/cer-2019-017
28. McDonald C.M. Long-term benefits of glucocorticoids in Duchenne muscular dystrophy – a matter of function, quality of life, and death. Available at: <https://pdf.sciencedirectassets.com>.
29. Matthews E., Brassington R., Kuntzer T. et al. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD003725. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub3
30. Henricson E.K., Abresch R.T., Chana A. et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: Glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. *Muscle Nerve* 2013;48(1):55–67. DOI: 10.1002/mus.23808
31. Schram G., Fournier A., Leduc H. et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(9):948–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.008
32. Gloss D., Moxley R.T., Ashwal S., Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;86(5):465–72. DOI: 10.1212/WNL.000000000000233
33. McDonald C.M., Henricson E.K., Abresch R.T. et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve* 2013;48(3):343–56. DOI: 10.1002/mus.23902
34. McDonald C.M., Sajeev G., Yao Z. et al. Deflazacort vs prednisone treatment for Duchenne muscular dystrophy: A meta-analysis of disease progression rates in recent multicenter clinical trials. *Muscle Nerve* 2020;61(1):26–35. DOI: 10.1002/mus.26736
35. Manzur A.Y., Kuntzer T., Pike M., Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD003725. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub3
36. Connolly A.M., Zaidman C.M., Golumbek P.T. Twice-weekly glucocorticosteroids in infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2019;59(6):650–7. DOI: 10.1002/mus.26441
37. Beenakker E.A., Fock J.M., Van Tol M.J. et al. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: A randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2005;62(1):128–32. DOI: 10.1001/arch-neur.62.1.128
38. Ricotti V., Ridout D. A., Scott E. et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(6):698–705. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303902
39. Quattrocelli M., Zelikovich A. S., Jiang Z. et al. Pulsed glucocorticoids enhance dystrophic muscle performance through epigenetic-metabolic reprogramming. *JCI Insight* 2019;4(24):e132402. DOI: 10.1172/jci.insight.132402
40. Quattrocelli M., Zelikovich A.S., Salamonea I.M. et al. Mechanisms and clinical applications of glucocorticoid steroids in muscular dystrophy. *J Neuromusc Disord* 2021;8:39–52. DOI: 10.3233/JND-200556
41. Ten Dam K., de Groot I. J., Noordam C. et al. Normal height and weight in a series of ambulant Duchenne muscular dystrophy patients using the 10 day on/10 day off prednisone regimen. *Neuromuscul Disord* 2012;22(6):500–4. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.01.005
42. Crabtree N.J., Adams J.E., Padidela R. et al. Growth, bone health & ambulatory status of boys with DMD treated with daily vs. intermittent oral glucocorticoid regimen. *Bone* 2018;116:181–6. DOI: 10.1016/j.bone.2018.07.019
43. Biggara W.D., Skalskyb A., McDonalds C.M. Comparing deflazacort and prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscular Dis* 2022;9:463–76. DOI 10.3233/JND-210776
44. Griggs R.C., Miller J.P., Greenberg C.R. et al. Efficacy and safety of deflazacort vs. prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2016;87(20):2123–31. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003217
45. Kim S., Campbell K.A., Fox D.J. et al. STARnet. Corticosteroid treatments in males with Duchenne muscular dystrophy: Treatment duration and time to loss of ambulation. *J Child Neurol* 2015;30(10):1275–80. DOI: 10.1177/0883073814558120
46. Shieh P.B., McIntosh J., Jin F. et al. Deflazacort versus prednisone, prednisolone for maintaining motor function and delaying loss of ambulation: A post HOC analysis from the ACT DMD trial. *Muscle Nerve* 2018;58(5):639–45. DOI: 10.1002/mus.26191
47. Barber B.J., Andrews J.G., Lu Z. et al. Oral corticosteroids and onset of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2013;163(4):1080–4.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.060
48. Sanchez M.J., Scott W., Pessana F. et al. Comparison of the effect of three steroid regimens on cardiac function in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2005;26(6):768–71. DOI: 10.1007/s00246-005-0909-4
49. Frank D.E., Schnell F.J., Akana C. et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2020;94:e2270–e2282. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009233
50. Mercuri E., Muntoni F., Osorio A.N.J. et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *Comp Eff Res* 2020;9(5):341–60. DOI: 10.2217/cer-2019-0171
51. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystro-

- phy amenable to exon 53 skipping a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020;77(8):982–91. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264
52. Campbell C., Barohn R.J., Bertini E. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J Comp Eff Res* 2020;9(14):973–84. DOI: 10.2217/cer-2020-0095
53. Servais L., Mercuri E., Straub V. et al. Long-term safety and efficacy data of golodirsen in ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping: a first-in-human, multicenter, two-part, open-label, phase 1/2 trial. *Nucleic Acid Ther* 2022;32(1):29–39. DOI: 10.1089/nat.2021.0043
54. Rivera S.R., Jhamb S.K., Abdel-Hamid H.Z. et al. Medical management of muscle weakness in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2020;15(10):e0240687. DOI: 10.1371/journal.pone.0240687
55. 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
56. Гремякова Т.А., Артемьева С.Б., Ващакмадзе Н.Д. и др. Основополагающее значение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» в комплексной оценке состояния пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. *Неврально-мышечные болезни* 2022;12(2):10–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18 Gremyakova T.A., Artemyeva S.V., Vashakmadze N.D. et al. The concept of “ambulatory” and “non-ambulatory” in patients with Duchenne muscular dystrophy: definitions and criteria. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(2):10–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18
57. Waldrop M.A., Flanigan K.M. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol* 2019;32(5):722–7. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000739

Вклад авторов

Т.А. Гремякова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение финальной статьи;

С.С. Никитин: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, утверждение финальной статьи;

О.А. Львова, О.В. Гузева, С.В. Михайлова, Л.П. Назаренко, А.В. Поляков, Е.Л. Дадали, А.А. Степанов, Н.И. Шаховская: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи;

С.Б. Артемьева, Е.В. Гусакова, Л.М. Кузенкова, А.Е. Лаврова, Н.Д. Ващакмадзе, Г.Е. Сакбаева, В.М. Суслов, О.И. Гремякова: сбор, анализ и интерпретация данных;

Е.Н. Байбарина, В.И. Гузева, А.В. Румянцев: утверждение финальной статьи.

Authors' contributions

Т.А. Gremyakova: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, writing the article, approval of the final version of the article;

S.S. Nikitin: development of the concept and design of the study, writing the article, approval of the final version of the article;

O.A. Lvova, O.V. Guzeva, S.V. Mikhaylova, L.P. Nazarenko, A.V. Polyakov, E.L. Dadali, A.A. Stepanov, N.I. Shakhovskaya: development of the concept and design of the study, writing the article;

S.B. Artemyeva, E.V. Gusakova, L.M. Kuzenkova, A.E. Lavrova, N.D. Vashakmadze, G.E. Sakbaeva, V.M. Suslov, O.I. Gremyakova: collection, analysis and interpretation of data;

E.N. Baybarina, V.I. Guzeva, A.V. Rumiyansev: approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.А. Гремякова / Т.А. Gremyakova: <https://orcid.org/0000-0001-7317-3971>

С.Б. Артемьева / С.В. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>

Е.Н. Байбарина / Е.Н. Baybarina: <https://orcid.org/0000-0002-6262-3559>

Н.Д. Ващакмадзе / Н.Д. Vashakmadze: <https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

В.И. Гузева / В.И. Guzeva: <https://orcid.org/0000-0002-7712-1754>

А.Е. Лаврова / А.Е. Lavrova: <https://orcid.org/0000-0002-0447-214X>

О.А. Львова / О.А. Lvova: <https://orcid.org/0000-0002-2280-3096>

С.В. Михайлова / С.В. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0002-2115-985X>

Л.П. Назаренко / Л.П. Nazarenko: <https://orcid.org/0000-0002-1861-433X>

А.В. Поляков / А.В. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Е.Л. Дадали / Е.Л. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Г.Е. Сакбаева / Г.Е. Sakbaeva: <https://orcid.org/0000-0002-3651-851X>

А.А. Степанов / А.А. Stepanov: <https://orcid.org/0000-0001-7634-5783>

В.М. Суслов / В.М. Suslov: <https://orcid.org/0000-0002-5903-8789>

О.И. Гремякова / О.И. Gremyakova: <https://orcid.org/0000-0001-8607-1819>

Н.И. Шаховская / Н.И. Shakhovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-3117-636X>

С.С. Никитин / С.С. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

А.В. Румянцев / А.В. Rumiyansev: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Государственное бюджетное финансирование.
Funding. State budget funding.