

Т.А. Гремякова^{1,2}, О.И. Гремякова¹, Е.В. Зинина³, В.А. Гнетецкая⁴,
М.Ю. Комарова², А.А. Степанов², С.В. Воронин³, А.В. Поляков³, Е.Ю. Захарова³,
Н.Д. Вашакмадзе⁵, С.И. Куцев³, А.Г. Румянцев⁶

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА: АКТУАЛЬНОСТЬ, ПРОБЛЕМЫ, ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

¹Благотворительный фонд «Гордей», ²Высокотехнологичный нейромышечный центр ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, ³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, ⁴Медико-генетический центр ГК «Мать и дитя», ⁵НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, ⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, РФ

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – орфанное нейромышечное прогрессирующее генетическое заболевание, вызывающее разрушение и последующую потерю мышц. При условии ранней диагностики комплексная стандартная и патогенетическая терапия существенно меняет траекторию развития заболевания, делает его более доброкачественным. Диагностика МДД является двухуровневой: на первом этапе измеряют уровень креатинфосфокиназы (КФК), при запороговых значениях фермента следует второй этап – молекулярно-генетическое исследование. Качество генодиагностики в РФ за последние годы достигло лучших международных показателей, а вот выявление детей с повышенным уровнем КФК все еще затруднено. Количество диагностированных пациентов с МДД в РФ существенно ниже статистически расчетного мирового. Не снижается и средний возраст диагностики. Медиана возраста постановки молекулярного диагноза МДД/мышечная дистрофия Беккера – 7 лет 8 мес. Стабильно невысоким за последние 3 года остается количество выявляемых детей в возрасте до 2 лет. По результатам опроса семей правильный первичный диагноз МДД устанавливается менее чем в половине случаях – 47,1%. Наиболее частые из неверных диагнозов: безжелтушный гепатит (25,1%), перинатальное поражение ЦНС (6,4%), детский церебральный паралич (2,7%), расстройства аутистического спектра (2,7%), плоскостопие, вальгусная деформация стоп и др. (суммарно 16%). Разница между манифестацией МДД и постановкой молекулярного диагноза в настоящее время составляет 3 года 8 мес. по медиане. Возрастные рекомендации по назначению применяемых препаратов симптоматической и патогенетической терапии находятся в диапазоне от 2 до 5 лет. Средний возраст диагностики МДД более 7 лет находится за пределами оптимального возраста для начала терапии и получения ее максимальной клинической эффективности. Накопленный международный и российский опыт демонстрирует возможности улучшения первичной диагностики МДД в раннем дошкольном возрасте и требует повсеместного распространения.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера, ген DMD, дистрофин, креатинфосфокиназа, скрининг, диагностика, стандарты терапии, патогенетическая терапия.

Цит.: Т.А. Гремякова, О.И. Гремякова, Е.В. Зинина, В.А. Гнетецкая, М.Ю. Комарова, А.А. Степанов, С.В. Воронин, А.В. Поляков, Е.Ю. Захарова, Н.Д. Вашакмадзе, С.И. Куцев, А.Г. Румянцев. Ранняя диагностика миодистрофии Дюшенна: актуальность, проблемы, возможности и перспективы. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (3): 102–106. DOI:

Контактная информация:

Гремякова Татьяна Андреевна – д.м.н.,
начальник высокотехнологичного нейромышечного
центра ФГБУ «Центральная клиническая
больница с поликлиникой» Управления делами
Президента Российской Федерации, Президент
Благотворительного фонда «Гордей»
Тел.: +7 (903) 017-55-33
E-mail: tag@dmd-russia.ru
Статья поступила 24.04.24
Принята к печати 6.05.24

Contact details:

Gremyakova Tatyana Andreevna – Doctor
of Medical Sciences, Head of the Pediatric High
Tech Neuromuscular Center with the Central
Clinical Hospital with Polyclinic of the Office
of the President of the Russian Federation,
President of the «Gordey» Charity Foundation
designated for providing systemic assistance
to patients with Duchenne muscular dystrophy
Phone: +7 (903) 017-55-33
E-mail: tag@dmd-russia.ru
Received on Apr. 24, 2024
Submitted for publication on May 6, 2024

DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY AND ITS EARLY DIAGNOSIS. RELEVANCE, PROBLEMATICS, POSSIBILITIES, PROSPECTS

¹«Gordey» Charity Foundation designated for providing systemic assistance to patients with Duchenne muscular dystrophy, Moscow, ²Pediatric High Tech Neuromuscular Center with the Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow,

³Academician N.P. Bochkov Research Center of Medical Genetics of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, ⁴Medical Genetics Center with the MD GROUP, «Mother and Child» Medical Centers' Network, Moscow, ⁵Research Institute of Pediatrics and Children's Healthcare with the Scientific and Clinical Center № 2 (Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences) of the Russian Scientific Surgery Center named after Academician B.V. Petrovskiy with the Russian Academy of Sciences, Moscow, ⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an orphan neuromuscular progressive genetic disease that causes muscle breakdown and subsequent loss. Provided early diagnosis, complex standard and pathogenetic therapy significantly changes the trajectory of the disease, making it more benign. Diagnosis of DMD is a two-pillar system with creatine kinase (CK) level measured at the first stage followed by molecular genetic study in case the enzyme threshold values. The quality of genetic diagnostics in Russia has reached the best worldwide standards recently though identifying children with elevated CK levels is yet difficult. The number of diagnosed DMD patients in Russia is significantly lower than the statistically estimated global amount. The average age for diagnosis is not decreasing either. Thus, the median age for DMD and Becker muscular dystrophy (BMD) molecular diagnosis is 7 years and 8 months old. The number of identified children below the age of 2 y/o in Russia has remained consistently low over the past three years. According to the results of a familial cases survey, the correct primary diagnosis of DMD was established in less than half of all cases, 47.1%. The most common incorrect diagnoses were as follows: asymptomatic hepatitis (25.1%), perinatal damage to the central nervous system (6.4%), cerebral palsy (2.7%), autism spectrum disorder (ASD) (2.7%) and flat feet, hallux valgus etc. (16% in total). The median duration between the initial DMD manifestation and molecular diagnosis is 3 years and 8 months as yet whilst the age-specific guidelines suggest prescribing standard and pathogenetic therapy during the 2 to 5 y/o period of life. Therefore, the Russia's average age of DMD diagnosis above 7 y/o lies far beyond the optimal age for initiating of the DMD therapy with the purpose of gaining its maximum possible clinical benefit. The accumulated international and Russian experience demonstrates the possibility for improving of the primary DMD and BMD diagnosis in early preschool age and therefore requires its nationwide introduction.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, DMD gene, Creatine Kinase, screening, diagnosis, therapeutic standards, pathogenetic therapy.

For citation: T.A. Gremyakova, O.I. Gremyakova, E.V. Zinina, V.A. Gnetetskaya, M.Yu. Komarova, A.A. Stepanov, S.V. Voronin, A.V. Polyakov, E.Yu. Zakharova, N.D. Vashakmadze, S.I. Kutsev, A.G. Rumyantsev. Duchenne muscular dystrophy and its early diagnosis. Relevance, problematics, possibilities, prospects. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2024; 103 (3): 102–106. DOI:

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – одно из наиболее часто встречающихся орфанных заболеваний. Во всем мире МДД называют убийцей мальчиков № 1. Она вызвана мутациями в гене *DMD*, локализованном на Xp21-хромосоме [OMIM # 300377] [1, 2]. Выделяют два основных фенотипа заболевания: мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – тяжелая форма, частота встречаемости которой составляет 1:3500 новорожденных мальчиков [OMIM # 310200], и мышечная дистрофия Беккера (МДБ) – легкая форма с частотой 1:20 000 рождений [OMIM # 300376]. Одна треть мутаций

возникает *de novo* [3, 4]. Клиническая тяжесть заболевания зависит от того, сохраняется ли рамка считывания гена: МДД в основном обусловлена мутациями с нарушением рамки, тогда как МДБ – мутациями с ее сохранением [5]. Мутации в гене *DMD* могут быть также связаны с X-сцепленной дилатационной кардиомиопатией, в этом случае у пациентов наблюдается только патология сердца [OMIM # 302045] [6, 7].

Дистрофин – важнейший белок мышечной ткани, обеспечивающий правильное сокращение мышц. Мутации приводят к снижению

уровня синтеза, синтезу укороченного белка или полному отсутствию функционального белка, что вызывает разрушение клеточной стенки миоцита, последующий некроз и жировое перерождение мышечной ткани. Данные изменения затрагивают все жизненно-важные органы и системы организма больного, что неизбежно ведет к ранней инвалидизации и смерти пациента с МДД на втором–третьем десятилетии жизни [8–10].

Улучшить качество и срок жизни таких пациентов может своевременная комплексная стандартная и патогенетическая терапия, которую необходимо начинать в наиболее раннем, досимптомном возрасте [11]. Цель комплексной терапии – предупредить прогрессирование вторичных инвалидизирующих, не обязательных для МДД осложнений, замедлить течение заболевания и сохранить функциональную активность пациентов. К сожалению, в настоящее время средний возраст постановки диагноза в Российской Федерации составляет более 7 лет [12, 13]. К этому возрасту большая часть мышечной ткани уже разрушена и дальнейшее лечение не дает ожидаемых клинических результатов, так как нет точки приложения для терапии в виде сохранной мышечной ткани. Именно поэтому важно диагностировать заболевание в наиболее раннем возрасте, когда комплексная терапия может дать наилучшие результаты и прогнозы на качество и продолжительность жизни.

Генетика и патогенез МДД

Ген *DMD*, кодирующий белок дистрофин, расположен на хромосоме 21 (Хр21.2-p21.1), является самым протяженным белок-кодирующим геном человека, его размер составляет 2200 т.н.п. (0,1% всего генома человека), он состоит из 79 структурных элементов (экзонов) и 8 промоторов. Размер гена *DMD*, а также особенности его структуры обуславливают большое количество разнообразных по размеру и локализации мутаций (более 7000) [8]. Ген кодирует белок дистрофин – основной структурный белок мышечных клеток, ключевой элемент стабилизации мышечной клетки во время сокращения [3, 7]. Мутации в гене *DMD* приводят к полному или частичному прекращению синтеза различных изоформ семейства

белка дистрофина. Дистрофин также является структурной основой дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса, который обеспечивает структурную и функциональную целостность мембраны мышечной клетки. В отсутствии функционального дистрофина происходят дестабилизация мембран и, как следствие, повреждение и дегградация мышечных клеток [8].

Среди мутаций гена *DMD* в ~65% случаев встречаются крупные делеции; ~10% мутаций представлены дупликациями, а остальные случаи – точковыми и малыми мутациями, из которых 10–15% представлены нонсенс-мутациями (стоп-мутация) [10, 13]. Мутации приводят к нарушению синтеза белка дистрофина, что является ключевым моментом в развитии заболевания. Мутантный дистрофин не способен обеспечивать сохранность и правильную работу мышц. Индуцированное дезинтеграцией клеточной стенки в отсутствии дистрофина повреждение мышц (включая утечки сарколеммы, ишемическое повреждение, окислительный и нитрозативный стресс, aberrантную активацию кальций-зависимой протеазы и фосфолипазы) вызывает повреждение органелл в дистрофичных миоцитах. В здоровых мышцах дефектные органеллы и белковые агрегаты удаляются с помощью аутофагии; однако она сильно подавлена при МДД [14]. Нарушение аутофагии приводит к неконтролируемому накоплению дисфункциональных белков и дефектных органелл и, в конечном итоге, к дегенерации мышечных клеток [8, 15].

Эпидемиология

Глобальные показатели заболеваемости МДД, в целом, сравнимы в различных регионах мира, не выявлено конкретных популяций с заведомо более высоким или низким риском. По данным литературы, объединенная распространенность МДД в мире составила 5,3 случая на 100 000 мужчин. Сводный показатель заболеваемости МДД по количеству рождений составил 21,4 на 100 000 живых новорожденных мальчиков [9, 16, 17] (табл. 1).

По данным Research and Markets (2017) [22], в США насчитывалось 16 840 больных МДД. Общее количество пациентов максимально в возрастной группе 8–13 лет и 14–19 лет –

Таблица 1

Данные по заболеваемости МДД в различных регионах мира

Страна	Количество больных МДД/население страны	Заболеваемость – количество случаев/100 000 живых новорожденных мальчиков	Ссылка
В мире	~300 000/8 000 млн	21,4/100 000	[9]
США	~10 015/ 327 млн.	17,24/100 000	[18]
Австралия	~1200/ 25 млн.	18,6/100 000	[19]
Великобритания	~2500/ 66 млн.	10,7–27,8/100 000	[20]
Италия	~2500/ 60 млн.	25,8/100 000	[21]
Россия	Нет данных	–	–

4757 и 4714 соответственно. Ориентировочно 1 из 5000 мальчиков в США в возрасте от 5 до 9 лет имеет МДД/МДБ. В 2010 г. с таким диагнозом насчитывалось ~1,4 из 10 000 мужчин в возрасте от 5 до 24 лет [23]. В странах ЕС количество больных МДД в 2017 г. составило 27 685 человек, ожидается увеличение их количества в связи с повышением продолжительности жизни больных в прогнозируемом периоде 2020–2030 гг. [22].

В России на сегодняшний день нет обобщенных данных о заболеваемости, распространенности МДД, поэтому количество больных в стране рассчитывается на основании глобальной статистики ~3500–4500 человек. С учетом количества рождений в РФ за последние 20 лет [24] в стране ежегодно рождается ~200 мальчиков с МДД/МДБ. В РФ пока нет единого регистра больных, данные разрознены по врачам, пациентским и медицинским организациям. По данным регистра ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, количество диагностированных пациентов с МДД на конец 2023 г. составляет 1706. Недиагностированные больные живут «невидимками» с неправильными диагнозами до возраста срыва компенсации, без необходимой медицинской, социальной и реабилитационной поддержки. Срок жизни таких больных редко доходит до 15–20 лет [8–10].

В 2024 г. опубликован успешный российский региональный опыт ранней диагностики МДД [25]. Автор приводит положительные результаты определения уровней КФК, ЛДГ, ЩФ, АСТ и АЛТ у детей до 3 лет, поступавших на лечение в неврологические стационары Красноярск и Красноярского края. Это позволило значительно увеличить выявляемость орфанной патологии в регионе, в т.ч. МДД. На сегодняшний день количество детей с МДД соответствует международным расчетным эпидемиологическим данным. Более того, 25% диагнозов МДД было установлено в возрасте до 3 лет. В результате 100% детей в Красноярском регионе получают стандартную глюкокортикостероидную (ГКС), а 38% – патогенетическую терапию. Этот уникальный для РФ региональный пример демонстрирует результативность и простоту практической реализации [25].

Данные об общей и возрастной распространенности МДД/МДБ в РФ имеют решающее значение для разработки планов оказания комплексной медицинской и социальной помощи, перспектив использования существующей и вновь появляющейся патогенетической терапии.

Клинические проявления МДД на ранних стадиях заболевания

МДД – прогрессирующее заболевание, первые клинические проявления которого можно заметить уже к 2-летнему возрасту, иногда и раньше. Разработаны таблицы моторного и нервно-психического развития для оценки

навыков и умений детей. Их часто используют не только врачи участковые педиатры, но и родители. Именно благодаря им можно выявить первые симптомы заболевания: ребенок позже начинает сидеть, не ползает или плохо ползает, позже встает у опоры и позже начинает ходить. Нельзя сказать, что все эти отклонения патогномичны только для МДД, однако они позволяют заподозрить заболевание.

Кроме оценки моторного развития, следует обращать внимание на речевое развитие ребенка. Нередки примеры того, когда изначально «здоровые» дети с гармоничным физическим развитием начинают отставать от своих сверстников в психологическом и речевом развитии. Это может проявляться непониманием обращенной речи, избеганием прямого эмоционального контакта, непониманием подтекста, искажением звуков, такие дети говорят о себе во втором или третьем лице. Отчасти эти проявления можно связать с расстройствами аутистического спектра (РАС) [26]. Достаточно часто РАС не только «сопровождают» МДД, но и маскируют основное заболевание.

К нарушениям со стороны опорно-двигательного аппарата можно отнести нарушение походки, деформацию стоп, переломы, контрактуры, сколиоз. На наиболее раннем этапе заболевания врачи-специалисты сталкиваются с деформацией стоп и нарушением походки. У пациентов с МДД есть несколько ярких патогномичных признаков: псевдогипертрофия икроножных мышц, «утинная походка» (когда ребенок переваливается с одной ноги на другую) с широкой опорой, трудности с вертикализацией из горизонтального положения (такие дети используют прием Говерса при подъеме: встают, взбираясь по себе или лесенкой с опорой на пол и затем на себя), неумение прыгать, сложности с подъемом по лестнице, неловкость и частые падения. Ребенок со временем начинает ходить на цыпочках. Такие изменения объяснимы формированием контрактуры голеностопного сустава с изменением формы стопы по типу стопы Фридриха. Кроме контрактур голеностопных суставов, параллельно могут развиваться контрактуры и других суставов – плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных и коленных [27].

Развитие остеопороза также влияет на опорно-двигательный аппарат. Он возникает у детей еще на бессимптомной стадии и неуклонно прогрессирует с течением заболевания. Длительный прием ГКС и присущий детям с МДД дефицит витамина D приводят к еще большей выраженности остеопороза. Последствием этого является увеличение частоты переломов, которые в значительной степени влияют на мобильность пациента, вплоть до полной потери способности к самостоятельному передвижению [28].

Внедрение в практику комплексной стандартной терапии позволило изменить «есте-

ственную» историю МДД, продлить раннюю амбулаторную стадию заболевания, изменить прогноз, тяжесть течения и продолжительность жизни, но все это возможно при ранней диагностике МДД и своевременной терапии.

Опыт диагностики МДД в мире

Существующая в настоящее время практика диагностики МДД в большинстве стран уже неизменно на протяжении многих лет позволяет диагностировать заболевание в возрасте 4–5 лет [29]. Лидеры, например, Италия, диагностируют детей с МДД до 3 лет [30].

Подозрение на МДД обычно возникает в раннем детстве на основе характерных симптомов, описанных выше. Немедленное направление пациента на консультацию к специалисту по нейромышечным нарушениям и к генетику позволяет избежать задержки в постановке диагноза. Реже подозрения возникают на основании задержки в развитии или выявления повышенного уровня сывороточных ферментов – АЛТ, АСТ, ЛДГ или КФК. На рис. 1 представлены результаты опроса 191 российских семей, имеющих детей с МДД, о возрасте диагностики заболевания [12].

По результатам опроса 191 семей, проведенного благотворительным фондом «Гордей» [12], в данной выборке средний возраст диагностики МДД составляет 5,073 года (60,88 мес.), медиана – 5,075 года. В раннем возрасте – до года – МДД выявляют у 7,9% детей, обычно на фоне расширенного биохимического исследования крови по вопросу другого имеющегося заболевания. Высокие уровни КФК в таких случаях почти всегда являются случайной находкой. У 20,4% детей устанавливается диагноз в возрасте от года до 3 лет, и это тот возраст, когда проявления МДД уже видны, и, видимо, попался опытный врач. У 31,4% детей диагноз устанавливается в возрасте от 3 до 5 лет, когда родители начинают бить тревогу; у 34,0% детей – в возрасте 6–9 лет, как правило, после первоначально неправильно поставленного диагноза и длительного безрезультатного лечения, а 6,3% детей диагностируются в возрасте 9–12 лет, когда уже вовсю идет срыв двига-



Рис. 1. Результаты опроса семей, имеющих детей с МДД, о возрасте постановки молекулярно-генетического диагноза заболевания [12].

тельной компенсации ребенка. Поздние правильные диагнозы зачастую выставляют врачи федеральных медицинских центров в Москве и Санкт-Петербурге, куда детей отправляют из регионов для уточнения диагноза.

На рис. 2 представлены обобщенные данные возраста постановки диагноза МДД/МДБ в МГНЦ им. Н.П. Бочкова в течение 2018–2023 гг. (данные ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова публикуются впервые).

Медиана возраста обращения при наличии положительного результата первой ступени диагностики – высокого уровня КФК (более 1000 нг/мл) – составляет 7 лет 7 мес., медиана возраста постановки молекулярного диагноза МДД/МДБ – 7 лет 8 мес. Данные опроса семей отличаются от результатов анализа молекулярно-генетической диагностики, проведенной в МГНЦ им. Н.П. Бочкова в течение 2018–2023 гг. Объяснение этому можно найти на рис. 3, на котором видна большая группа возрастных пациентов, которые отсутствуют в выборке опрошенных фондом семей (данные ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова публикуются впервые).

Из приведенных на рис. 3 данных следует, что количество детей, получающих генетическое заключение о МДД в возрасте до 2 лет, стабильно невысоко и не меняется за период 2018–2023 гг. Основной возраст диагностики –



Рис. 2. Возраст пациентов с МДД/МДБ на момент обращения за молекулярной диагностикой (n=1706) (данные ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова публикуются впервые).

3–10 лет, при этом с 2019 г. до 2021 г. увеличилась группа диагностированных подростков старше 11 лет. Скорее всего, это пациенты со сложными мутациями, которые ранее имели диагноз МДД на основании высокого уровня КФК и клинической картины заболевания. Совершенствование генодиагностики в настоящее время позволяет выявлять то, что было невозможно несколько лет назад. Так, до 2017 г. возможно было выявлять только крупные мутации. Если говорить о развитии молекулярной, в т.ч. и генодиагностики в РФ, то можно выделить несколько этапов:

– этап 1, 1989–1990 гг.: косвенная диагностика (вестерн блоттинг и иммунофлюоресцентное определение уровня дистрофина по биоптату мышц);

– этап 2, 1992–1993 гг.: разработана методика генетической диагностики МДД/МДБ – поиск делеций в 18 наиболее часто делетируемых экзонах гена *DMD*, в РФ разработана собственная методика – поиск делеций в 19 экзонах + область промотора (только у пробанда, не у носителей);

– этап 3, 2005–2007 гг.: внедрен метод MLPA для поиска делеций/дупликаций в гене дистрофина, с 2008 г. исследуются все 79 экзонов гена *DMD*;

– этап 4, 2017 г. – до настоящего времени: внедрен метод NGS (next generation sequencing) гена *DMD*, разработана и внедрена в практику панель для секвенирования, включающая 31 ген мышечных дистрофий. Российская генодиагностика МДД/МДБ стала самодостаточной, нет необходимости в отправке образцов крови в зарубежные лаборатории.

В случаях, когда диагностика с помощью MLPA и секвенирование гена/панели генов не выявляют причинного варианта, требуется исследование с более широким покрытием генома (полногеномное/полноэкзомное секвенирование), несколько пациентов проходили диагностику в фонде «Геном жизни».

Поздний диагноз МДД означает, что надлежащее комплексное лечение, в т.ч. и патогенетическая терапия, для ребенка не проводится тогда, когда это возможно, оптимально, клинически эффективно и уже необходимо [11]. Терапевтическое окно для МДД – несколько лет, пока сохранены мышцы. Вовремя назначенная и проводимая комплексная терапия увеличивает энергию и силу ребенка, доказательно замедляет прогрессирование заболевания, снижает смертность от всех причин, предупреждает формирование тяжелых инвалидизирующих осложнений, обеспечивая продление способности к самостоятельной ходьбе на годы, улучшение качества и продолжительности жизни [11, 31].

«Завеса» неверных диагнозов МДД

При наличии современной генодиагностики проблема выявления МДД в РФ связана в большей степени с низкой информированностью и настороженностью педиатров и других врачей первичного поликлинического звена. В настоящее время на вооружении у врача имеется достаточно широкий спектр диагностических возможностей, но, к сожалению, частота диагностических ошибок и поздней верификации начальных симптомов МДД по-прежнему остается высокой.

Основополагающим среди критериев достоверной диагностики МДД является определение генетической мутации, что рассматривается в качестве золотого стандарта [29]. Но для того, чтобы направить ребенка на генетический анализ, педиатру необходимо заподозрить МДД, направить мальчика на определение активности КФК – маркера мышечного распада. Это область ответственности педиатра, который должен насторожиться, увидев мальчика от года до 6 лет с любыми двигательными и речевыми задержками, частыми падениями, неуклюжестью, псевдогипертрофией икроножных мышц, приемом Говерса, утомляемостью.

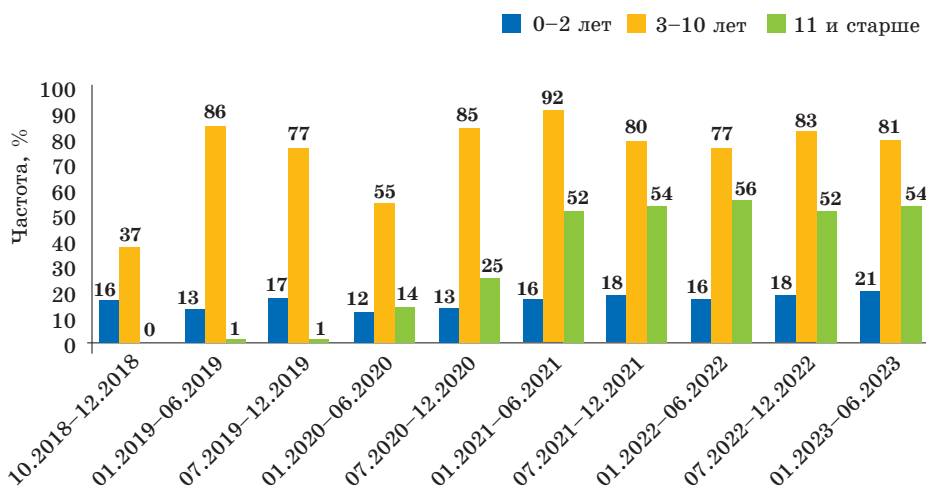


Рис. 3. Количество российских пациентов с подтвержденным диагнозом МДД/МДБ в 2018–2023 гг. (данные ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова публикуются впервые).

В защиту врачей хочется привести результаты опроса БФ «Гордей» о том, какой биохимический маркер необходимо проверить, чтобы исключить МДД. В опросе участвовали 150 врачей различных специальностей, зарегистрировавшихся для участия в конференции фонда «Миодистрофия Дюшенна: диагностика, надлежащий клинический уход и лечение». 76,1% респондентов ответили правильно, указав на КФК.

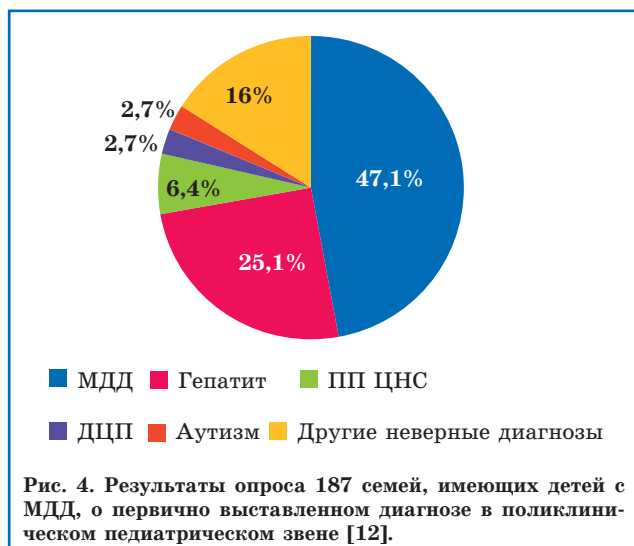
В структуре ошибочных диагнозов МДД доминируют: хронический гепатит, кардиомиопатия, рахит, алиментарная гипотрофия, астенический синдром, гиповитаминоз. Наиболее частым ошибочным диагнозом МДД у детских неврологов является перинатальная энцефалопатия, детский церебральный паралич (ДЦП), аномалия развития головного мозга. Основанием для этих диагнозов нередко являлись нарушения течения перинатального периода, задержка двигательного (72,9%) и психоречевого (37,1%) развития [32]. Нередко у детей с МДД при первых симптомах заболевания на первый план выступает костно-суставная патология, что служит поводом для обращения больных к ортопеду. Однако клинический диагноз специалистов зачастую основывается на локальных изменениях костно-суставной системы с выставлением таких диагнозов, как плоскостопие, вальгусная деформация стоп, врожденная косолапость, контрактуры голеностопных суставов, сколиоз [32, 33].

На рис. 4 представлены данные об основных ошибочных диагнозах, которые выставлены детям с МДД в первичном поликлиническом педиатрическом звене, и их распространенности по анализу исследуемой российской выборки в 187 семей [12]. Правильный первичный диагноз МДД установлен менее чем в половине случаях – 47,1% мальчиков получили диагноз МДД сразу. Зачастую дети длительно наблюдаются по месту жительства по поводу безжелтушного гепатита (25,1%), перинатального поражения ЦНС (6,4%), ДЦП (2,7%), РАС (2,7%), плоскостопия, вальгусной деформации стоп и др. (суммарно 16%).

Наиболее частые из неверных диагнозов по результатам опроса семей:

– Гастроэнтерология: бессимптомный гепатит неустановленной этиологии – самый частый среди неверных диагнозов МДД (25,1%). Трансаминазы (АСТ и АЛТ) у мальчиков с МДД повышены в разы в результате цитолиза мышечных, а не печеночных клеток, но не все врачи знают об этой связи. Видя результаты анализов, врачи предполагают у ребенка гепатит и годами безуспешно лечат именно его, пока мышечная патология не начинает заявлять о себе в полный голос.

– Неврология: повреждение мозга до, во время или в течение месяца после родов, которое может привести к стойким неврологиче-



ским последствиям в более старшем возрасте. Перинатальное поражение ЦНС (ПП ЦНС) (6,4%), ДЦП (2,7%). Мальчикам назначают курсы массажа, электрофорез, лечебную гимнастику и ноотропы, большинство из назначаемого не только бесполезно, но и вредно при МДД.

– Психиатрия: РАС (2,7%). Статистически распространенность РАС у мальчиков с МДД в 10 раз выше, чем в среднем в популяции. Когда врачи видят у мальчика симптомы РАС, все особенности движений и поведения по умолчанию списываются на РАС до «срыва двигательной компенсации».

– Ортопедия: в каждом 10-м случае ребенку ошибочно ставится диагноз «плоскостопие», от которого его «лечили» годами с помощью жесткой ортопедической обуви (еще больше затрудняет и осложняет ходьбу ребенка с МДД), стелек, ЛФК и массажей (противопоказано).

– «Вы просто тревожная мамочка», «он же мальчик, перерастет/имеет право».

На самом деле, лучшее место, где можно заметить проблемы с моторикой у ребенка раннего дошкольного возраста – детская площадка. Мама видит эти отличия – мальчик не бежит, не прыгает, плохо поднимается по лестницам, часто и больно падает, потому что не может быстро сгруппироваться, не говорит как сверстники. С этим мама приходит к врачу. Нередко к врачу маму отправляют сотрудники детских дошкольных учреждений, которые тоже замечают разницу между детьми. В ряде стран «тревожность» мамы по поводу двигательного и речевого развития мальчика является прямым показанием для тестирования уровня КФК с целью исключения МДД.

Стертость и неспецифичность симптомов МДД в раннем возрасте приводят к тому, что более половины пациентов из тех, кто находится в «видимой» для медицины зоне, получают как минимум один неверный клинический диагноз [11]. Опрос врачей позволил выявить проблемы в знаниях ранних симптомов МДД у детей того возраста, который и нужен для ранней



Рис. 5. Результаты тестирования врачей на знание ранних (0–3 года) неспецифических симптомов МДД у детей до 3 лет (n=160) (данные опроса семей БФ «Гордей», публикуются впервые).

диагностики – до 3 лет (рис. 5) (данные опроса семей БФ «Гордей», публикуются впервые).

К хорошо известным врачам симптомам МДД относятся быстрая утомляемость и стремление ребенка «на ручки» (82,7%), более половины опрошенных правильно выделили такие симптомы, как неуклюжесть, проблемы с равновесием, задержка моторного развития. Менее половины отнесли к симптомам МДД повышение уровня трансаминаз, симптомы ДЦП или ПП ЦНС. Только $\frac{1}{3}$ респондентов правильно отметили слабость мышц сгибателей шеи, менее 20% – задержку речевого развития, особенно сти поведения и социального взаимодействия.

Это приводит к формированию замкнутого круга и увеличению срока «диагностической одиссеи» (рис. 6).

Пробел между манифестацией МДД и постановкой молекулярно-генетического диагноза

Начало проявления симптомов, как, впрочем, с большинством орфанных заболеваний, опережает диагностику на годы, в среднем от 2 до 5 лет [29]. В Германии и Австрии есть возможность предварительно поставить диагноз, не выходя из дома. В Германии использовали реестр пациентов, а в Австрии был проведен on-line опрос лиц, которые ухаживают за пациентами. В Австрии были собраны данные 57 пациентов о начальных симптомах заболевания, диагноза и терапии. Данные из Германии были сопоставимы с австрийскими. В среднем первые симптомы заболевания появлялись в возрасте 3,1 года. Наиболее часто описанный первый симптом, по данным 46% пациентов, – проблемы при подъеме по лестнице. Пациенты из Германии сообщили, что первые симптомы появлялись в возрасте 3,06 лет. Окончательный диагноз был установлен с помощью молекулярно-генетического тестирования или биопсии мышц. Время между появлением первых симптомов и постановкой диагноза составило 7 мес. в Австрии и 4,7 мес. в Германии. Данные

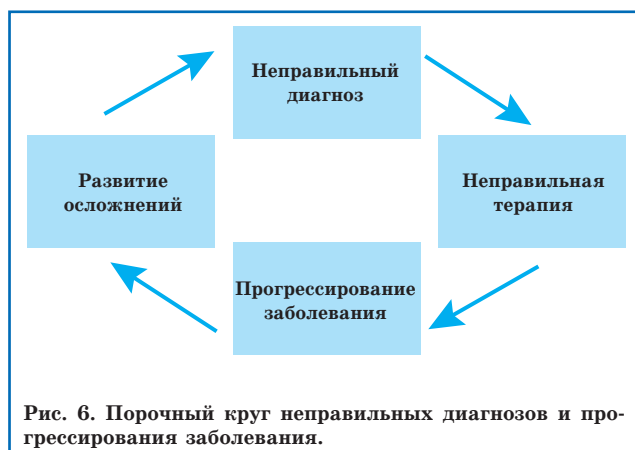


Рис. 6. Порочный круг неправильных диагнозов и прогрессирования заболевания.

Австрии и Германии показывают тенденцию к более ранней постановке диагноза МДД, в то время как возраст появления симптомов был аналогичен предыдущим исследованиям [34].

Анализ данных российской когорты пациентов с известным возрастом манифестации и генетической диагностики позволил определить, что задержка между манифестацией МДД и постановкой молекулярного диагноза в настоящее время составляет 3 года 8 мес. по медиане (рис. 7) (данные ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова публикуются впервые). Поздние сроки диагностики МДД у мальчиков можно также объяснить несвоевременными осмотрами, отсутствием динамического наблюдения, неверной дифференциацией нормального и девиантного неврологического статуса, недостаточным знанием неврологами первичного звена синдромологии МДД детского возраста, ошибочной трактовкой данных анамнеза.

Анализируя сложившуюся ситуацию, сегодня необходимо акцентировать внимание педиатров на базисных ранних клинических признаках МДД, совокупности двигательных и речевых нарушений. Низкая выявляемость заболевания на ранней досимптомной стадии, высокая частота ошибочного диагноза, как позитивного, так и негативного, недооценка клинических и нейрофизиологических диагно-

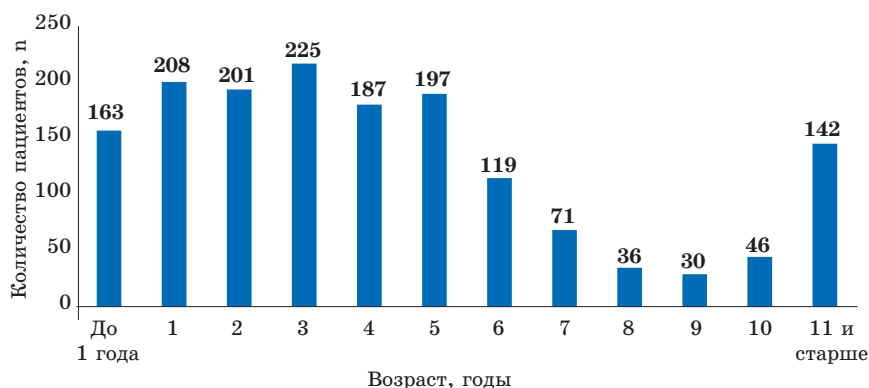


Рис. 7. Возраст манифестации заболевания у больных с генетически подтвержденным диагнозом МДД/МДБ (n=1625 больных с вариантами в гене *DMD* и доступным возрастом манифестации) (данные ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова публикуются впервые).

стических критериев сопряжены с поздней диагностикой МДД, неадекватной тактикой лечения, что в конечном итоге приводит к тяжелой инвалидизации пациентов. Вместе с тем литературные данные последних лет констатируют, что раннее выявление нейромышечной патологии при активном наблюдении способствует более благоприятному и доброкачественному течению заболевания [11, 35–42].

Репродуктивные планы семей, имеющих детей с МДД

Многие родители, у которых родился ребенок с данным заболеванием, отказываются от дальнейших репродуктивных планов, так как боятся рождения второго больного ребенка (рис. 8) (данные опроса семей БФ «Гордей», публикуются впервые). Это ведет не только к росту демографических проблем, но и напрямую влияет на жизнь общества. Один из законных представителей ребенка вынужден отказываться от работы и посвятить свою жизнь ребенку. Сам пациент тоже не может вносить свой вклад в жизнь общества. Пациенты с МДД не всегда заканчивают школу, в редких случаях получают высшее образование, социализируются, работают. Все это во многом является следствием поздней диагностики и более позднего начала комплексного стандартного и патогенетического лечения [11].

Ранняя постановка диагноза позволяет, кроме прочего, определить статус носительства мутации в гене *DMD* у всех женщин семьи, где есть дети с МДД, и в дальнейшем позволяет семьям сделать осознанный репродуктивный выбор, избегая рождения больных детей. В большинстве случаев средняя разница возраста между детьми составляет 35 мес. [36], поэтому диагностика требуется в возрасте одного года для мальчика с МДД.

По результатам опроса, 48,4% женщин, имеющих в семье сына с МДД, не проходят генетическое тестирование, из тех, кто это сде-

Решились ли Вы родить еще одного (или более) ребенка после постановки диагноза?

126 ответов



Рис. 8. Результаты опроса 126 семей, имеющих ребенка с МДД, о планах на рождение последующих детей (данные опроса семей БФ «Гордей» публикуются впервые).

Если Вы прошли генетическую диагностику, каков был ее результат?

126 ответов



Рис. 9. Результаты опроса матерей детей с МДД в отношении прохождения ими генетического тестирования на носительство мутации в гене *MMD* (126 семей) (данные опроса семей БФ «Гордей» публикуются впервые).

лал, половина оказалась носителями мутации в гене *DMD*. Если говорить о генетическом консультировании семей, то в 51,6% случаев генетики рекомендовали женщинам пройти обследование на носительство мутации в гене *DMD*, в 19,8% рекомендаций не было, в 18,3% случаев рекомендовали обследование тогда, когда семья планирует рождение других детей, а в

каждом 10-м случае маме говорили, что и так понятно, что она носительница мутантного гена (по результатам опроса БФ «Гордей» 126 семей) (рис. 9) (данные публикуются впервые).

Неонатальный скрининг

Перспективным решением сегодняшнего дня для МДД является ранний селективный скрининг мальчиков на уровень КФК (1, 3 года), а для будущего – внедрение неонатального скрининга (НС), который позволяет выявлять больных на досимптомной стадии и вовремя начинать комплексную стандартную и патогенетическую терапию. Это также предотвращает рождение последующих больных детей в семьях, позволяет изменить направление тенденции к накоплению генетических мутаций в последующем поколении.

НС для выявления МДД, как и диагностика, является двухуровневым [37]:

- Биохимический тест – определение уровня КФК. В многолетних пилотных исследованиях, проведенных в США и Европе, определен и валидирован уровень КФК, который исключает ложноположительные результаты и дает однозначный ответ на наличие МДД – 2000 нг/мл.

- Генетическое подтверждение мутации гена дистрофина: мультиплексная лигатазависимая амплификация зонда (MLPA, вариация ПЦР) – выявляются делеции и дупликации целых экзонов. Данным способом определяется 70% мутаций гена дистрофина. Если MLPA не дает результата, применяется секвенирование всего гена, таких мутаций около 20%.

S.J. Moat соавт. [36] опубликовали результаты ретроспективного исследования НС на КФК, который проводился в Уэльсе (Англия) на протяжении 21 года (1990–2011 гг.). Заболеваемость МДД за период скрининга составляла 1:5136 (195 на 1 млн.) по сравнению с 1:4046 (247 на 1 млн.) до начала скрининга, т.е. более чем на 20% уменьшилось количество рожденных с МДД мальчиков. Уменьшение произошло за счет снижения рождения в семьях последующих больных детей.

В работе J.R. Mendell и соавт. (2012) приводятся данные по различным программам тестирования более 1,8 млн. новорожденных на КФК в США, в результате которого удалось выявить 344 новорожденных мальчиков с МДД [37]. Все программы использовали определение уровня КФК в качестве первого этапа, референс значение КФК составляло 2000 нг/мл. Ложноположительные случаи (с применением более низких разграничивающих значений КФК (600–800 ед.)) включали в основном не-МДД мышечные дистрофии, например, конечностную мышечную дистрофию (гены *DYSF*, *CAPN3*, *SGCA*, *SGCB*, *SGCC*, *SGCD*, *FKRP*), так как повышение уровня КФК является проявлением дистрофической патологии,

а не специфично для фенотипа МДД. Таким образом, повышенные значения КФК новорожденных, не достигающие уровня 2000 нг/мл, могут свидетельствовать о манифестации и наличии других, менее злокачественных, чем МДД, генетически обусловленных мышечных дистрофий.

В результате первого года выполнения пилотного проекта НС в штате Нью Йорк, США (New York State Newborn Screening (NYS NBS) Program) КФК протестирована у 15 754 новорожденных, из них 147 имели пограничные значения, 16 детей были направлены на генетическое тестирование, в итоге у 3 мальчиков подтвержден диагноз МДД [38].

Высокий интерес к скринингу МДД у новорожденных в настоящее время наблюдается в Европе, США, Австралии, Китае, благодаря поддержке заинтересованных сторон и появлению патогенетической терапии МДД, которая может оказаться более эффективной при начале лечения до появления первых симптомов заболевания [9].

В Тайване в 2021 г. МДД была выбрана для НС. В сухих пятнах крови проводили анализ мышечной ММ-изоформы КФК. Субъектам с повышением уровня КФК при первом скрининге предлагали провести повторный тест через 2 нед. Панель полноэкзомного секвенирования (WES) для определения мутации дистрофина и других генов, связанных с нервно-мышечной системой, была применена для подтверждения молекулярно-генетического диагноза. В течение 1 года 50 572 новорожденных (26 130 субъектов мужского пола) прошли скрининг КФК в среднем в возрасте 2 дней (SD 1 день). Среди них у 632 (1,2%) был повышенный уровень КФК. Повторный скрининг уровня фермента в среднем в возрасте 14 дней (SD 8 дней) подтвердил высокие значения фермента у 14 пациентов, в итоге молекулярно-генетический диагноз МДД подтвержден у 3 новорожденных. Частота МДД на Тайване составила, согласно данному исследованию, 1:8710 новорожденных мальчиков [39].

НС является важной профилактической программой общественного здравоохранения для раннего выявления заболеваний, лечение которых может привести к значительному снижению заболеваемости и смертности. Поздняя диагностики МДД [12] и доступность в настоящее время таких препаратов, как ГКС, аталурен, этеплирсен, голодирсен, вилтоларсен, генотерапия микродистрофинами и другие разрабатываемые препараты, которые улучшают клиническое состояние при раннем начале приема, делают целесообразным введение НС МДД по рутинному тесту определения маркера МДД – КФК-ММ [37–40]. Включение МДД в систему НС в РФ позволит выявлять больных мальчиков сразу после рождения, обеспечивать надле-

жащий уход за ребенком, избегать ненужных диагностических мероприятий и медицинских интервенций, в целом сократить количество рождаемых детей с МДД и снизить нагрузку на семьи и общество.

Российский опыт ранней диагностики МДД

Наиболее ранним доклиническим признаком МДД является повышение уровня КФК в крови. У пациентов с МДД этот показатель повышен в 10–100 раз. Этот патогномичный признак характерен для МДД с рождения [40]. В течение 2020–2021 гг. в Москве (ГК «Мать и Дитя») проходил пилотный проект по НС для выявления МДД (неопубликованные данные). Протестированы 987 мальчиков и 932 девочки. Выявлено повышение КФК–ММ у одного новорожденного мальчика (3630 нг/мл). Молекулярно-генетическое тестирование методом МЛРА подтвердило наличие крупной дупликации экзонов 8–11 гена *DMD* в гемизиготном состоянии.

Актуальные и социально-значимые пилотные проекты по ранней диагностике МДД с помощью селективного скрининга КФК при профилактическом осмотре детей 1 года запланированы и запускаются в Российской Федерации. Они стартуют в 2024 г. в Санкт-Петербурге, Московской области, Чечне.

Для выявления пациентов-детей старше 3 лет целесообразно использовать и внедрить опыт Шишкиной Е.В., реализованный в Красноярском крае [25]. Данный подход был внедрен во все стационары Красноярска и Красноярского края почти 9 лет назад, что позволило значительно увеличить выявляемость орфанной патологии в крае, в т.ч. и МДД. На сегодняшний день количество детей с МДД в регионе соответствует расчетным эпидемиологическим данным. Более того, 25% диагнозов было установлено в возрасте до 3 лет. В результате 100% детей в Красноярском регионе получают стандартную ГКС-терапию, 38% пациентов – патогенетическую терапию. Этот уникальный для России пример демонстрирует простоту алгоритма, отсутствие необходимости дополнительного финансирования (все исследования входят в ОМС) и высокую результативность [25]. Он, безусловно, нуждается в распространении и повсеместном внедрении и позволяет найти тех детей, которые в силу возраста или других обстоятельств не попадают в селективный скрининг в возрасте 1 года.

Генодиагностика – основа выбора и назначения патогенетической терапии

Окончательный диагноз МДД после обнаружения запороговых значений КФК происходит молекулярно-генетическим способом. Золотым стандартом является МЛРА. Метод направлен на выявление крупных делеций и дупликаций гена *DMD*, которые в сумме составляют ≈75% от

всех встречающихся мутаций. Выявляет малые и точковые мутации секвенирование нового поколения (NGS), которое позволяет найти 98% мутаций в гене. В случае выявления точковых мутаций требуется подтверждение результатов методом прямого секвенирования по Сенгеру [10]. Для диагностики МДД этот метод впервые был использован в 2004 г., а с 2016 г. он используется в качестве основного [13].

Лаборатория ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» проводит не только диагностику этого заболевания, но и предлагает медико-генетическое консультирование на бюджетной основе. Проведение МЛРА возможно при соблюдении следующих условий: пациент мужского пола, наличие клинически установленного диагноза МДД или резко повышенный уровень КФК в анализе крови (более 1000 нг/мл). Лечащий врач должен связаться с ФГБНУ МГНЦ им. Н.П. Бочкова по номеру телефона бесплатной горячей линии. Ему сообщат, какие документы нужно заполнить и как взять кровь у пациента. Транспортировка жидкой крови с ЭДТА будет осуществлена в лабораторию ФГБНУ МГНЦ им. Н.П. Бочкова бесплатно [41].

Прецизионная генодиагностика важна еще и потому, что имеющаяся на сегодняшний день патогенетическая терапия является таргетной и подходит определенным типам и локализациям мутаций, т.е. генодиагностика является основой выбора и назначения патогенетической терапии при МДД (рис. 10).

Важность ранней диагностики МДД напрямую связана с возможностью назначения комплексной стандартной и патогенетической терапии (рис. 10).

Стандартная и патогенетическая терапия МДД

На сегодняшний день есть два «золотых» стандарта терапии больных МДД детей – ГКС- и физическая терапия, которые позволяют доказательно замедлить течение заболевания, предупредить инвалидизацию, снизить смертность от всех причин. В последние годы пришли в клиническую практику российского здравоохранения патогенетические таргетные препараты, которые замедляют течение МДД и подходят для определенных часто встречающихся мутаций. Также важно правильно и своевременно их назначать.

Клинический эффект новых патогенетических препаратов таргетной и универсальной терапии МДД зависит от их своевременного досимптомного использования в сочетании с комплексной стандартной терапией, рекомендованной для данной нозологии. Для терапии нужна точка приложения – интактные мышцы. С возрастом мышцы замещаются соединительной и жировой тканью, уменьшается их доступность для препаратов. Чем старше пациент, чем



Большинство действующих рекомендаций по назначению патогенетической терапии определяют возраст начала терапии с 2–3 лет, сразу после молекулярно-генетической диагностики, заместительной генотерапии микродистрофией на основе AAV вирусов – от 4 до 5 лет. К сожалению, средний возраст диагностики МДД в РФ – более 7 лет, т.е. дети получают диагноз позднее, чем того требует инструкция для препарата с целью получения максимального клинического эффекта. Препараты не попадают в оптимальное терапевтическое окно (рис. 11).

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
(возраст, годы)

Атагурен
Ваморолон
Дефлазакурт
Деланистродрокен
моксепаромлен-рокл

Стероиды
Не позднее 6 лет

Более 7 лет

Без возрастных ограничений,
сразу после постановки диагноза

Вилтоларсен, Голдирсен,
Казимерсен, Этеплирсен

Средний возраст
диагностики

В течение нескольких последних лет российским пациентам стала доступна патогенетическая терапия. Первым препаратом, появившимся и зарегистрированным в РФ для терапии МДД, стал аталурен. Его механизм действия направлен на восстановление рамки считывания при nonsense-мутациях [42] и синтез полноразмерного дистрофина. Необходимо отметить, что аталурен применяется только у пациентов с nonsense-мутациями, которые формируют преждевременный стоп-кодон. Прием препарата

приводит к прочитыванию стоп-кодона, в результате чего синтезируется полноразмерный дистрофин. Аталурен предназначен для пациентов с нонсенс-мутациями, количество которых $\approx 18\text{--}20\%$ от общего количества больных МДД в РФ. Возраст начала терапии – 2 года.

Другим применяемым таргетным вариантом патогенетического лечения МДД является терапия для пропуска экзонов. Этот вариант терапии возможен при определенных делециях гена дистрофина. Метод пропуска экзонов заключается в возможности «скрыть» соседний с делетированными экзон в процессе сплайсинга мРНК и восстановить рамку считывания. Механизм действия таких препаратов заключается в связывании антисмысловых олигонуклеотидов (АОН), малых синтетических молекул РНК, с определенными участками целевой пре-мРНК, что и позволяет исключить из процесса сплайсинга таргетные участки РНК [44–47]. Эти препараты также дают возможность восстановить рамку считывания и синтезировать укороченный частично функциональный дистрофин. Терапия АОН не имеет возрастных ограничений и рекомендована к назначению с момента постановки диагноза (рис. 10 и 11). В настоящее время дети с МДД в РФ получают 4 препарата для пропуска экзонов – вилтоларсен, голодерсен, казимерсен, этеплирсен.

В 2023 г. в мировой клинической практике появился первый генозаместительный препарат – деландистроджен моксепарвовек-рокл (delandistrogene moxeparvovec-rokl, Элевидис®, ДМР). Он одобрен в США, Объединенных Арабских Эмиратах и государстве Катар для лечения амбулаторных пациентов с МДД в возрасте от 4 до 5 лет с подтвержденной мутацией. Есть ограничения по локализации мутаций – они не должны захватывать 8-й и/или 9-й экзоны гена дистрофина. Механизм действия препарата заключается во внесении с помощью AAV-вируса генетической конструкции с информацией об основных участках дистрофина в мышечную ткань. После введения этого препарата у ребенка начинает синтезироваться микродистрофин [48].

В настоящее время около 450 российских детей получают различные таргетные патогенетические препараты через Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра». Дополнительно, около 20 детей получают терапию через региональные бюджеты здравоохранения РФ. В апреле 2024 г. экспертный совет фонда «Круг добра» одобрил деландистроджен моксепарвовек-рокл для включения в перечень для закупок. По оценкам экспертов, в 2024 г. однократная генозаместительная терапия может быть назначена примерно 50 мальчикам в возрасте 4–5 лет. В случае одобрения попечительским советом фонда препарат станет пятым в

ряду закупаемых фондом лекарств для терапии МДД [<https://tass.ru/obschestvo/20673553>]. Снижение возраста диагностики способствует тому, что больше детей начнут получать стандартную и при наличии патогенетическую терапию в оптимальные сроки.

Клиническая эффективность комплексной стандартной и патогенетической терапии зависит от функционального состояния пациента, стадии прогрессирования заболевания, сохранности мышц и других органов и систем организма и максимальна при досимптомном начале лечения. Результаты, которых можно ожидать, включают стабилизацию и улучшение функционального состояния пациентов, замедление прогрессирования заболевания, продление способности детей ходить на несколько лет, улучшение показателей тестов на время и моторику, сохранение работы рук, стабилизацию состояния и функций сердца и дыхательной системы. Для проявления клинической эффективности терапии требуются месяцы, это время имеется у детей только при ранней диагностике заболевания и своевременном начале терапии.

В последние несколько лет стремительно меняется ситуация с лечением редких генетических заболеваний. К МДД в настоящее время приковано пристальное внимание, в этой нозологии происходят радикальные перемены в связи с накоплением знаний по генетике, патофизиологии заболевания, влиянием на течение МДД стандартов терапии, прогрессом в разработке патогенетических препаратов. Меняется парадигма ведения детей с МДД, распространяются доказательно эффективные стандарты ведения и лечения пациентов, сохраняющие способность ходить на годы, увеличивающие продолжительность жизни на десятилетия при изменении к лучшему ее качества.

Заключение

МДД является одной из самых сложных для диагностики, ведения и разработки патогенетической терапии нейромышечных нозологий. Причины: стертый дебют, мягкие и вкрадчивые первые симптомы; завеса неверных диагнозов (от гепатита до РАС и плоскостопия); самый большой ген человека; огромное разнообразие мутаций гена дистрофина; многоступенчатая диагностика; полиогранность заболевания (скелетная мускулатура, диафрагма, сердце, костная ткань, мозг); все еще отсутствие «универсальной» терапии – речь всегда о когорте.

Необходимость изменений в диагностике МДД в РФ обсуждается уже несколько лет. Разработаны международные и российские клинические и методические рекомендации по мультидисциплинарной помощи при МДД. В стране налажена молекулярно-генетическая бесплатная диагностика, но все еще проблема найти детей раннего дошкольного возраста с запороговым высоким значением КФК.

Повсеместное, скрининговое тестирование КФК способно решить эту проблему, вывести «невидимых» детей с МДД из завесы неверных диагнозов, обеспечить им своевременную досимптомную терапию, качество и продолжительность жизни.

Актуальность поднимаемой темы может быть резюмирована следующим образом: ранняя диагностика является фундаментом эффективности комплексной и патогенетической терапии МДД. Несмотря на то, что МДД пока нельзя вылечить полностью, однако заболевание поддается лечению. К настоящему времени накоплен опыт применения комплексной стандартной терапии, что позволяет предупредить развитие тяжелых инвалидизирующих осложнений болезни, замедлить ее прогрессирование, сохранить имеющуюся функциональную активность детей на годы. Есть клинический опыт применения нескольких таргетных патогенетических препаратов. Нельзя не отметить важность и возможность снижения рисков рождения последующих детей с МДД в семьях при своевременной диагностике первого малыша с заболеванием.

Накоплен доказательный международный опыт ранней первичной диагностики, исследуются возможности внедрения НС в ЕС, США, Китае, Австралии и многих других странах. В РФ есть свой уникальный и результативный опыт выявления детей с МДД в раннем возрасте в неврологических, гастроэнтерологических, инфекционных стационарах. Такая диагностика позволяет не только снизить возраст, но и уменьшить количество первичных неверных диагнозов и сократить на годы продолжительность диагностической «одиссеи».

Безусловно, запуск пилотных проектов селективного скрининга КФК при профилактическом осмотре детей в 1 год – начало большой

государственной программы и изменений к лучшему. Вероятно, настало время внести правки в клинические рекомендации по диагностике МДД/МДВ и программы обучения для педиатров и детских неврологов. И тогда можно надеяться, что МДД перестанет быть «невидимкой» и генетическим убийцей мальчиков номер один.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: *Pediatrica LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

Gremyakova T.A.  0000-0001-7317-3971

Gremyakova O.I.  0000-0001-8607-1819

Zinina E.V.  0000-0001-5017-7996

Gnetetskaya V.A.  0009-0005-8746-731X

Komarova M.Yu.  0009-0008-5036-4300

Stepanov A.A.  0000-0001-7634-5783

Voronin S.V.  0000-0002-9918-9565

Polyakov A.V.  0000-0002-0105-1833

Zakharova E.Yu.  0000-0002-5020-1180

Vashakmadze N.D.  0000-0001-0001-8320-2027

Kutsev S.I.  0000-0002-3133-8018

Rumyantsev A.G.  0000-0002-1643-5960

Список литературы

1. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987 Dec 24; 51 (6): 919–928. DOI: 10.1016/0092-8674(87)90579-4.

2. Koenig M, Monaco AP, Kunkel LM. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell*. 1988 Apr 22; 53 (2): 219–228. DOI: 10.1016/0092-8674(88)90383-2.

3. Ervasti JM. Costameres: The achilles' heel of herculean muscle. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (16): 13591–13594. DOI: 10.1074/jbc.R200021200.

4. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, et al. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics*. 1988; 2 (1): 90–95. DOI: 10.1016/0888-7543(88)90113-9.

5. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: One gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol*. 2003; 2 (12): 731–740. DOI: 10.1016/s1474-4422(03)00585-4.

6. Lisa A Miller, Paul A Romitti, Christopher Cunniff, et al. The muscular dystrophy surveillance tracking and research network (MD STARnet): Surveillance methodology. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2006; 76 (11): 793–797. DOI: 10.1002/bdra.20279.

7. Juan-Mateu J, Gonzalez-Quereda L, Rodriguez MJ,

et al. DMD Mutations in 576 Dystrophinopathy Families: A Step Forward in Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One*. 2015 Aug 18; 10 (8): e0135189. DOI: 10.1371/journal.pone.0135189.

8. Duan D, Goemans N, Takeda S, et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2021 Feb 18; 7 (1): 13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3.

9. San Birnkraft dri M, Coletto L, Grumati P, Bonaldo P. Misregulation of autophagy and protein degradation systems in myopathies and muscular dystrophies. *J. Cell Sci.* 2013. Dec 1; 126 (Pt 23): 5325–5333. DOI: 10.1242/jcs.114041.

10. Клинические рекомендации «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера». М.: МЗ РФ, 2023. <https://fzakon.ru/dokumenty-ministerstv-i-vedomstv/klinicheskie-rekomendatsii-progressiruyuschaya-myshechnaya-distrofiya-dyushenna-progressiruyuschaya-myshechnaya-distro/> (дата обращения 26.04.2024).

11. Благотворительный фонд «Гордей». URL: <https://dmd-russia.ru/konferentsii/conference/conference-session-1/> (дата обращения 20.03.2024).

12. Gremiakova T.A., Gremiakova O.I., Sakbaeva G.E., et al. Duchenne Muscular Dystrophy diagnostic gaps in primary medical chain. 17th International Congress on Neuromuscular Diseases. Brussels, July 5–9, 2022: eP04.01.06.

13. Зинина Е.В., Булах М.В., Рыжкова О.П. и др. Изменение спектра выявленных мутаций в гене *DMD* в зависимости от методических возможностей лаборатории. *Нервно-мышечные болезни*. 2023; 13 (1): 33–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43.
14. De Palma C, Morisi F, Cheli S, et al. Autophagy as a new therapeutic target in Duchenne muscular dystrophy. *Cell Death Dis*. 2012. Nov 15; 3 (11): e418. DOI: 10.1038/cddis.2012.159.
15. De Palma C, Perrotta C, Pellegrino P, et al. Skeletal muscle homeostasis in Duchenne muscular dystrophy: modulating autophagy as a promising therapeutic strategy. *Front. Aging. Neurosci.* 2014 Jul 24; 6: 188. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00188.
16. 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 Jun 5; 15 (1): 141. DOI: 10.1186/s13023-020-01430-8.
17. Stark AE. Determinants of the incidence of Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Transl. Med.* 2015; 3 (19): 287. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.45.
18. Giegerich E, Stuntz M. Duchenne Muscular Dystrophy Prevalence in the U.S.: A Novel Incidence-Based Modeling Approach Using System Dynamics. *Muscul. Dis. Epid. Pub. Health*. 2019; 22 (Suppl. 2): S244. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.04.1140>.
19. J Cowan, J Macdessi, A Stark, G Morgan. Incidence of Duchenne muscular dystrophy in New South Wales and Australian Capital Territory. *J. Med. Genet.* 1980 Aug; 17 (4): 245–249. DOI: 10.1136/jmg.17.4.245.
20. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2014 Jun; 24 (6): 482–491. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.03.008.
21. Merlini L, Stagni SB, Marri E, Granata C. Epidemiology of neuromuscular disorders in the under-20 population in Bologna province, Italy. *Neuromuscul. Disord.* 1992; 2 (3): 197–200. DOI: 10.1016/0960-8966(92)90006-r.
22. Research and Markets. URL: <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/04/27/202227/0/en/Duchenne-Muscular-Dystrophy-DMD-Epidemiology-Analysis-2017-2030-for-the-United-States-Germany-Spain-Italy-France-United-Kingdom-and-Japan.html> (дата обращения 21.04.2024).
23. Paul A Romitti, Yong Zhu, Soman Puzhankara, et al. Prevalence of Duchenne and Becker Muscular Dystrophies in the United States. *Pediatrics*. 2015 Mar; 135 (3): 513–521. DOI: 10.1542/peds.2014.2044.
24. Рождаемость, смертность и естественный прирост населения по субъектам Российской Федерации. URL: https://rosstat.gov.ru/bgd/regl/b11_13/isswww.exe/Stg/d1/04-06.htm (дата обращения 22.04.2024).
25. Шишкина Е.В. Выявление пациентов с орфанной патологией в результате рутинного анализа уровня креатинфосфокиназы. Опыт Красноярского края. *Русский журнал детской неврологии*. 2024; 19 (1): 10–17. DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-1-10-17.
26. Балчюниене И., Корнев А.Н. Особенности речи и устного дискурса при детском аутизме: описание случая спонтанного билингвизма. Часть I: Клинико-анамнестическое исследование Аутизм и нарушения развития. 2023; 21 (1): 68–75. DOI: <https://doi.org/10.17759/autdd.2023210108>.
27. Никушина О.А. Клинико-лабораторная оценка динамики показателей интеллектуально-мнестических функций у больных миодистрофией Дюшенна. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2018.
28. Bianchi ML, 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: 529–539. DOI: 10.1007/s00198-010-1275-5.
29. Stoller JK. The Challenge of Rare Diseases. *Chest*. 2018 Jun; 153 (6): 1309–1314. DOI: 10.1016/j.chest.2017.12.018. PMID: 29325986.
30. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, 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): 251–267. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
31. D'Amico A, Catteruccia M, Baranello G, et al. Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy in Italy in the last decade: Critical issues and areas for improvements. *Neuromuscul. Disord.* 2017; 27 (5): 447–451. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.02.006.
32. Aartsma-Rus A, Hegde M, Ben-Omran T, et al. Evidence-based consensus and systematic review on reducing the time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr.* 2019 Jan; 204: 305–313. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.10.043.
33. Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р. Нейромышечные заболевания у детей: проблемы ранней диагностики и современной медицинской и социальной реабилитации (научный обзор и собственные наблюдения). *Международный неврологический журнал*. 2013; 5 (59): 13–33.
34. Hiebler M, Thiele S, Reilich P, et al. Time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Austria and Germany. *Sci. Rep.* 2023 Jan 5; 13 (1): 179. DOI: 10.1038/s41598-022-27289-2.
35. Marden JR, 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. Comp. Eff. Res.* 2020 Feb; 9 (3): 177–189. doi: 10.2217/ce-2019-0170.
36. Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, et al. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur. J. Hum. Genet* 2013 Oct; 21 (10): 1049–1053. DOI: 10.1038/ejhg.2012.301.
37. Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, et al. Evidence based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Neurol.* 2012 Mar; 71 (3): 304–313. DOI: 10.1002/ana.23528.
38. Hartnett MJ, Lloyd-Puryear MA, Tavakoli NP, et al. Newborn Screening for Duchenne Muscular Dystrophy: First Year Results of a Population-Based Pilot. *Int. J. Neonatal Screen.* 2022 Sep 22; 8 (4): 50. DOI: 10.3390/ijns8040050.
39. Yin-Hsiu Chien, Ni-Chung, Wen-Chin Weng, et al. Duchenne muscular dystrophy newborn screening: the first 50,000 newborns screened in Taiwan. *Neurol. Sci* 2022; 43: 4563–4566. DOI: 10.1007/s10072-022-06128-2.
40. Методические рекомендации. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера. Ранняя диагностика и терапия незарегистрированными на территории Российской Федерации лекарственными препаратами. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (6) (Приложение): 1–38. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-217-256.
41. МГНЦ имени Академика Н.П. Бочкова, Программа диагностики миопатии Дюшенна/Беккера. URL: Программа диагностики миопатии Дюшенна/Беккера (med-gen.ru) (дата обращения 24.04.2024).
42. Группа Ремеддум. URL: <https://www.remedium.ru/news/na-forume-po-noveyshey-genetik/> (дата обращения 21.04.2024).
43. FDA URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211970s000lbl.pdf (дата обращения 18.04.2024).
44. FDA. URL: FDA Approves Targeted Treatment for Rare Duchenne Muscular Dystrophy Mutation | FDA (дата обращения 19.04.2024).
45. FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206488lbl.pdf (дата обращения 19.04.2024).
46. FDA. URL: FDA Approves First Gene Therapy for Treatment of Certain Patients with Duchenne Muscular Dystrophy | FDA (дата обращения 22.04.2024).
47. Ferizovic N, Summers J, Ortiz de Zarrate IB. 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.
48. 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): 10–19. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-10-19.