

ПРИЛОЖЕНИЕ



к журналу *Педиатрия*
Журнал имени Г.Н. Сперанского

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ БЕККЕРА

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

ТЕРАПИЯ НЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫМИ НА ТЕРРИТОРИИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

2023/Том 102/№6
Приложение



УВИДЕТЬ НЕВИДИМКУ

интерактивный обучающий курс



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

для врачей первичного медицинского звена



#ВМЕСТЕСИЛЬНЕЕДЮШЕННА

еще больше полезной информации

Исключить миодистрофию Дюшенна из числа подозреваемых просто: достаточно проверить уровень КФК. При повышении уровня КФК свыше 1000 ед/л необходимо выполнить генетический анализ.

Получить подробную информацию о диагностике МДД/Б, а также бланки информированного согласия и направления для генетического анализа вы можете, позвонив по номеру бесплатной Горячей линии **8 (800) 100-17-60**.

Горячая Линия предназначена исключительно для медицинских работников. Генетический анализ является бесплатным для пациентов мужского пола.

ПРИЛОЖЕНИЕ



к журналу *Педиатрия*
Журнал имени Г.Н. Сперанского

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА
ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ БЕККЕРА
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА
ТЕРАПИЯ НЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫМИ НА ТЕРРИТОРИИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY (DMD)
BECKER MUSCULAR DYSTROPHY (BMD)
EARLY DIAGNOSIS

THERAPY WITH THE USE OF DRUGS THAT ARE CURRENTLY NOT REGISTERED
PROPERLY IN RUSSIA/BY THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF RUSSIA

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем,
связанных со здоровьем:

G71.0

Возрастная группа:

Дети

Год утверждения:

2023

Разработчики методической рекомендации:

- Благотворительный фонд оказания системной помощи пациентам с миодистрофией Дюшенна «Гордей»
- Детский высокотехнологичный нейромышечный центр
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ
- Ассоциация медицинских генетиков
- Союз педиатров России
- Общество специалистов по нервно-мышечным заболеваниям
- Российское общество медицинских генетиков

Список сокращений	5
Термины и определения	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	7
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	
по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний),	
медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	9
2.1. Лабораторные диагностические исследования	9
2.2. Дифференциальная диагностика МДД	10
3. Не зарегистрированная лекарственная терапия, включая медицинские показания	
и противопоказания к применению методов лечения	11
3.1. Глюкокортикостероиды	13
3.1.1. Дефлазакорт	13
3.1.2. Ваморолон (Агамри®).....	16
3.2. Медикаментозная профилактика и терапия остеопороза	17
3.2.1. Кальцидиол	17
3.2.2. Бисфосфонаты.....	18
3.3. Генотерапия	20
3.3.1. Препараты для пропуска экзонов.....	20
3.3.1.1. Казимерсен (Амондис®) – пропуск экзона 45	21
3.3.1.2. Голодирсен (Экзондис®) – пропуск экзона 51	22
3.3.1.3. Пропуск экзона 53	23
3.3.1.3.1. Голодирсен (Виондис®).....	23
3.3.1.3.2. Вилтоларсен (Вилтепсо®).....	24
3.3.2. Показания для назначения препаратов для пропуска экзонов	26
3.3.3. Генотерапия – Деландистроген моксепарвовек-рокл (Элевидис®)	27
4. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) ...	29
5. Список литературы	29
Приложение 1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру методических рекомендаций.....	34
Приложение 2. Методология разработки методических рекомендаций	37
Приложение 3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению	
и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов,	
инструкции по применению лекарственного препарата	38
Приложение 4. Алгоритмы действий врача для диагностики, ведения и лечения больных с МДД	39

6MWT – тест 6-минутной ходьбы

CINRG – Cooperative International Neuromuscular Research Group (Кооперативная международная группа нейромышечных исследований)

DNHS – Duchenne Natural History Study (Исследование естественной истории миодистрофии Дюшенна)

DXA – тест плотности костей

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

GRE – эффекты, опосредуемые через глюкокортикоидные рецепторы

MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification (мультиплексная лигандзависимая амплификация)

MRE – эффекты, опосредуемые через минералокортикоидные рецепторы

NF-κB – Nuclear Factor-κB (ядерный фактор каппа бета)

NGS – next generation sequencing (секвенирование нового поколения)

TTRW – время бега/ходьбы 10 м

TTSTAND – время подъема из положения лежа на спине

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ГКС – глюкокортикостероиды

ЕМА – Европейское медицинское агентство

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

КИ – клиническое исследование

КФК – креатинфосфокиназа

КФК-ММ – креатинфосфокиназа мышечная

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МАУ – микроальбуминурия

МДБ – мышечная дистрофия Беккера

МДД – мышечная дистрофия Дюшенна

МПК – минеральная плотность костной ткани

НО – несовершенный остеогенез

НС – неонатальный скрининг

НЯ – нежелательные явления

ПКМД – поясно-конечностные мышечные дистрофии

ПП – перелом позвонка

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПК – сухое пятно крови

ФВ – фракция выброса левого желудочка

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФМО – фосфородиамидатный морфолиноолигомер

ЭКГ – электрокардиография

ЭМГ – электромиография

Амбулаторный пациент – пациент, способный ходить самостоятельно.

Кардиомиопатия – группа гетерогенных заболеваний, характеризующаяся патологией миокарда с его структурными и/или функциональными нарушениями, не обусловленная патологией коронарных артерий, гипертензией любой этиологии, клапанными пороками и врожденными заболеваниями сердца, способными вызывать наблюдаемые изменения миокарда.

Поясно-конечностные мышечные дистрофии – группа мышечных дистрофий, характеризующаяся поражением проксимальных отделов верхних и нижних конечностей.

Псевдогипертрофия мышц – визуальное увеличение отдельных групп мышц вследствие их замены жировой или фиброзной тканью.

Мышечная дистрофия Беккера (МДБ) – наследственное рецессивное нервно-мышечное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, вызванное мутациями в гене *DMD*, приводящими к недостаточной функции дистрофина, имеет позднее начало и вызывает более легкие симптомы, является более легким вариантом заболевания, при котором синтез белка дистрофина идет не до конца, и в результате получается немного укороченный, но вполне функциональный белок.

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – наследственное рецессивное нервно-мышечное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, вызванное мутациями в гене *DMD*, приводящими к отсутствию или недостаточной функции дистрофина, имеет раннее начало и характеризуется тяжелым течением.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

Данные методические рекомендации разработаны как дополнение к Клиническим рекомендациям МДД/МДБ [1] и включают информацию, касающуюся новых и разрабатываемых, в т.ч. не зарегистрированных, методов диагностики и терапии МДД. Они не могли быть включены в клинические рекомендации, так как в них входят только зарегистрированные методы и лекарственные препараты.

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Прогрессирующая МДД (ОМIM#310200) – это наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией гена *DMD*, кодирующего белок дистрофин, что приводит к отсутствию или синтезу функционально неполноценного белка дистрофина. Обычно поражает мальчиков в детском возрасте. Характеризуется слабостью проксимальных отделов конечностей и гипертрофией икроножных мышц. В среднем к 11 годам пациенты теряют возможность самостоятельно передвигаться. Смерть обычно наступает к 20 годам вследствие кардиореспираторных осложнений [2–4].

Клинически выделяют 2 формы заболевания: прогрессирующая МДД и прогрессирующая МДБ. МДД – наиболее тяжелая форма с манифестацией в возрасте 2–5 лет и прогрессирующим злокачественным течением: формированием вялых парезов, параличей и контрактур мышц, обездвиженности. Прогрессирующая МДБ – доброкачественная форма заболевания с поздним дебютом в 10–20 лет и медленным прогрессированием симптомов мышечной слабости с сохранением способности к самостоятельной ходьбе в течение 15–20 лет от начала заболевания [2, 3].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В основе МДД и МДБ лежит мутация в гене *DMD*, приводящая к развитию дефицита и/или нарушению синтеза и функции одноименного белка. Обычно мутация является наследственной; в 1/3 случаев – мутация спонтанная (*de novo*). Ген дистрофина – один из самых больших генов человека, содержит 79 структурных единиц – экзонов. Среди мутаций в ~65% случаев встречаются крупные делеции; ~10% мутаций представлено дупликациями, а остальные случаи – точковыми и малыми мутациями, из которых 10–15% представлены нонсенс-мутациями (стоп-мутация) [5].

Белок дистрофин участвует в работе скелетных мышц, дыхательной и сердечно-сосудистой систем – связывает внутренний цитоскелет с сарко- и дистрогликанами в мембране и внеклеточном матриксе, обеспечивает механическую и структурную стабильность мембраны мышечных волокон при их сокращении. Дистрофин также

является амортизатором, обеспечивающим возвращение мышцы в исходное состояние после сокращения. При прогрессировании заболевания мышечные волокна со временем замещаются фиброзной и жировой тканью. Изоформы белка дистрофина с меньшей молекулярной массой участвуют в работе различных органов и систем, задействованы в работе клеток мозга [6, 7].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По разным источникам заболеваемость МДД оценивается как 1:3500–6000 новорожденных мальчиков [2]. По наиболее актуальным научным данным общемировая заболеваемость МДД составляет 1:5000 новорожденных мальчиков [8–10]. Заболеваемость МДБ оценивается как 1 на 20 000 новорожденных мальчиков [8–10]. Данные по заболеваемости в РФ на данный момент достаточно фрагментарны.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Согласно МКБ10, заболевание относится к классу VI, болезням нервной системы, G71.0 – первичное поражение мышц (мышечная дистрофия).

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

МДД относится к группе поясно-конечностных мышечных дистрофий (ПКМД) характеризующихся преимущественным поражением проксимальных отделов верхних и нижних конечностей. В зависимости от прогрессирования симптоматики выделяют 5 стадий МДД.

1-я стадия – бессимптомная (доклиническая). На этой стадии диагноз может быть заподозрен в случае определения повышенной активности креатинфосфокиназы (КФК) в крови, необъяснимого повышения уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) или наличия случаев заболевания в семейном анамнезе, и установлен после проведения молекулярно-генетического исследования.

2-я стадия (ранняя амбулаторная) – сохранена способность к самостоятельному передвижению. Для этой стадии характерны нарастающая мышечная слабость, быстрая утомляемость, частые падения, использование приема Говерса при подъеме из положения сидя и лежа, изменение походки по типу «утиной», хождение на носках, псевдогипертрофия мышц голени. Способность подъема по ступеням сохранена.

3-я стадия (поздняя амбулаторная) – сохраняется способность к самостоятельному передвижению, но отмечается нарастание всех симптомов 2-й стадии (нарастают трудности при ходьбе, утрачивается способность подниматься по ступеням и подъема с пола).

4-я стадия (ранняя неамбулаторная) – утрачивается способность самостоятельно передви-

гаться, для передвижения требуются специальные средства, сохраняется двигательная активность рук.

5-я стадия (поздняя неамбулаторная) – ограничены функции верхних конечностей, трудно удерживать положение тела, нарастает сердечная и дыхательная недостаточность [2, 3].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Большинству мальчиков диагноз МДД устанавливается только при появлении первых признаков болезни после периода относительно моторного благополучия. В этот период (до 2–3 лет жизни) происходит интенсивное естественное развитие скелетных мышц, преобладающее над дистрофическими процессами, в связи с чем симптомы болезни обычно выражены незначительно, или их обнаружение требует настороженности. При тщательном осмотре и сборе анамнеза зачастую на этой стадии болезни выявляется задержка речевого и моторного развития. Ребенок позже начинает держать голову, самостоятельно сидеть и ходить. При МДД дети обычно начинают ходить в возрасте 18 месяцев и старше. Случайной находкой может быть бессимптомное повышение КФК и трансаминаз. Повышение КФК (в десять и даже сотни раз) наблюдается сразу после рождения мальчика и на амбулаторных стадиях заболевания и должно рассматриваться врачом как однозначный повод заподозрить МДД и провести дальнейшие исследования для подтверждения или исключения данного заболевания. Повышение АЛТ, АСТ (также часто в десятки раз) и ЛДГ (в несколько раз) имеет при МДД мышечное, а не печеночное происхождение [2].

На ранней амбулаторной стадии (обычно с 3–5 лет) наблюдаются следующие классические признаки МДД: нарастающая мышечная слабость (больше в проксимальных отделах рук и ног), снижение толерантности к нагрузкам, быстрая утомляемость, неуклюжесть, частые падения, затруднения при подъеме по лестнице. При подъеме из положения сидя на полу или на корточках пациент использует прием Говерса («подъем лесенкой» – упирается руками на собственные бедра, помогая себе подняться в вертикальное положение), походка становится переваливающейся (так называемая «утинная походка»). Характерно хождение на мысках или подушечках пальцев ног. При осмотре могут обнаруживаться псевдогипертрофия мышц голеней, «крыловидные» лопатки, гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, снижение сухожильных рефлексов и тонуса мышц.

На поздней амбулаторной стадии слабость мышц неуклонно прогрессирует. Ходьба существенно затрудняется, увеличивается гиперлордоз позвоночника, формируются контрактуры (одними из первых появляются контрактуры голеностопных суставов). Согласно международным и российским клиническим рекоменда-

ям, необходима ежегодная оценка состояния сердца; назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или антагонистов ангиотензиновых рецепторов к моменту достижения пациентом возраста 10 лет [1, 3].

Ранняя неамбулаторная стадия характеризуется утратой способности самостоятельно передвигаться, ребенок вынужден пользоваться креслом-каталкой, которой может управлять самостоятельно пока сохранена двигательная активность рук. Прогрессирование болезни приводит к формированию сгибательных контрактур коленных, тазобедренных и локтевых суставов. Формируется выраженный S-образный сколиоз. Начинает развиваться сердечная и легочная недостаточность. Кардиомиопатия в виде систолической миокардиальной дисфункции на этой стадии болезни выявляется в 18% случаев [11–13].

На поздней неамбулаторной стадии функция верхних конечностей постепенно утрачивается, нарастает сердечная и легочная недостаточность [2].

У некоторой части пациентов наблюдаются интеллектуальные нарушения, особенности нейropsychологического развития, оперативной памяти и поведения [14].

Дефицит витамина D и остеопороз встречаются у большинства детей с МДД и выявляются в раннем возрасте, когда мальчики способны к самостоятельному передвижению. Переломы трубчатых костей, связанные с остеопорозом и частыми падениями, встречаются часто (~ 21–44% пациентов). С возрастом плотность костей продолжает уменьшаться [15–18].

В связи с длительным приемом глюкокортикостероидов (ГКС) у многих пациентов развиваются такие нежелательные явления, как нарушения роста и полового созревания, надпочечниковая недостаточность, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, усиление остеопороза, формирование катаракты. Все перечисленные нарушения требуют обязательной коррекции и наблюдения у профильных специалистов [2].

В большинстве случаев смерть пациентов с МДД наступает от сердечной и дыхательной недостаточности в конце второго – середине третьего десятилетия жизни. Тем не менее своевременное назначение ГКС, физическая терапия, контроль работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем, появление патогенетических методов терапии позволяют в настоящее время значительно увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с МДД.

МДБ является более доброкачественной формой болезни. Дебют наблюдается значительно позже – в возрасте 10–20 лет. Заболевание прогрессирует медленно и редко приводит к инвалидизации до 40 лет. При МДБ характерны более частое поражение миокарда и развитие гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии (до 50% случаев) [2].

Приблизительно у 8% женщин-носителей дефектного гена могут наблюдаться проявления МДД. Это может происходить в результате таких нарушений, как лайонизация (инактивация) хромосомы X, полной или мозаичной формами синдрома Шерешевского–Тернера. Клинические проявления обычно дебютируют в период гормональных перестроек, таких как беременность, начало менструаций, климакс. Заболевание у женщин обычно протекает в значительно более мягкой форме, чем у мужчин. Помимо мышечной слабости, достаточно часто могут наблюдаться нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как нарушения сердечного ритма, развитие дилатационной кардиомиопатии [19].

Дифференциальная диагностика МДД/МДБ проводится со всеми болезнями, основным клиническим проявлением которых является мышечная слабость [20, 21].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз МДД/МДБ устанавливается на основании совокупности данных:

- анамнестических;
- клинических;
- результатов лабораторного исследования (биохимического и молекулярно-генетического анализа).

Анамнестические, клинические методы исследования представлены в Клинических рекомендациях МДД/МДБ [1]. Средний возраст диагностики МДД в РФ составляет 7,5 лет [22]. В связи с появлением патогенетической терапии, назначаемой с раннего возраста, назрела острая необходимость раннего предсимптомного диагностирования детей с МДД.

В настоящих методических рекомендациях внимание уделено ранним скрининговым методам выявления детей, больных МДД.

2.1. Лабораторные диагностические исследования

Ранняя диагностика МДД и МДБ — залог правильного ведения пациентов, наличия запаса времени для реализации действия стандартов терапии и предупреждения прогрессирования необязательных для данной нозологии осложнений, сохранения качества и продолжительности жизни пациентов. Это также возможность замедлить прогрессирование заболевания.

Рекомендуется определение активности КФК-ММ крови новорожденным, а также детям 1 и 3 лет с последующим молекулярно-генетическим исследованием пациентов, уровень КФК-ММ у которых превышает пороговые значения для МДД (более 2000 ед/л) с целью ранней доклинической диагностики заболевания [10, 22–29].

Комментарий: повышение уровня КФК — обязательный, ранний доклинический признак.

Характерным для МДД является повышение КФК в 10–100 раз [2, 3, 24].

Неонатальный скрининг (НС) является важной профилактической программой общественного здравоохранения для раннего выявления заболеваний, лечение которых может привести к значительному снижению заболеваемости и смертности. Многолетняя задержка диагностики МДД (в России средний возраст постановки диагноза МДД 7,5 лет [22]) и доступность в настоящее время таких препаратов, как ГКС, аталурен, этеплирсен, голодирсен, вилтоларсен, генотерапия микро-дистрофинами и другие разрабатываемые препараты, которые улучшают клиническое состояние при раннем начале приема, делают целесообразным введение НС МДД и/или скрининга детей раннего дошкольного возраста (в 1 и 3 года) по рутинному тесту иммунофлуоресцентного определения маркера МДД — КФК-ММ в крови [23, 24].

Запоздалый диагноз (иногда даже в 8–11 лет) теперь может рассматриваться как препятствие к доступу к оптимальной медицинской помощи и терапии. Включение КФК-ММ в систему НС/раннего диспансерного скрининга позволит выявлять больных МДД мальчиков сразу или вскоре после рождения, обеспечивать надлежащий уход за ребенком, избежать ненужных диагностических мероприятий и медицинских интервенций, рождения в семьях вторых и третьих больных детей по причине незнания, в целом примерно на 20% сократить количество рождающихся детей с МДД, снизить нагрузку на семьи и общество [25].

Необходимо также внедрить назначение тестирования КФК-ММ в качестве рутинного теста в первичном поликлиническом звене так, как это принято в ряде стран. Первый тест КФК-ММ следует проводить при любой задержке моторного или речевого развития [21].

Ранняя постановка диагноза позволяет, кроме прочего, определить статус носительства у всех женщин семьи и в дальнейшем позволит семьям сделать осознанный репродуктивный выбор, избежав рождения в семьях последующих больных детей. В большинстве случаев средняя разница возраста между детьми составляет 35 месяцев [25], в таком случае ранняя диагностика имеет решающее значение при планировании рождения здоровых детей. Ранний популяционный скрининг также предотвращает многолетнюю и дорогостоящую диагностическую «одиссею», которую проходят многие семьи в попытке найти причину заболевания.

Критерии целесообразности внедрения скрининга детей на КФК для выявления МДД:

- заболевание довольно распространено среди орфанных;
- устранение многолетнего хаотичного и дорогостоящего процесса диагностики;

- возможность терапевтического вмешательства на бессимптомной (доклинической) стадии и своевременного начала лечения;
- возможность предотвращения рождения вторых и третьих больных мальчиков в семьях с МДД;
- внедрение в клиническую практику ряда препаратов, показывающих клиническую эффективность, особенно при раннем начале лечения – аталурен, препараты для пропуска экзонов, AAV с геном микродистрофина, вamorолон (диссоциативный стероид), гивиностат.

КФК представляет собой димер, состоящий из М–мышечной и В–мозговой субъединиц, которые, соединяясь, образуют изоферменты: КФК-ММ (мышечная), КФК-МВ (сердечная) и КФК-ВВ (мозговая). КФК-ММ преобладает в скелетной мускулатуре и миокарде. У здоровых лиц общая активность КФК состоит, в основном, из КФК-ММ, а другие изоферменты присутствуют в незначительных количествах или вообще не определяются. В детском возрасте активность КФК выше, чем у взрослых, что связано с интенсивным ростом и активностью тканей, богатых этим ферментом, – мышечной и нервной. Помимо возраста уровень активности КФК в сыворотке крови зависит от мышечной массы тела, уровня физической активности. Именно изоформа КФК-ММ имеет преимущественную локализацию в скелетных мышцах. Она увеличена у мальчиков с МДД вследствие поражения мышц, отражает утечку фермента из мышечных волокон и значительно увеличена у больных в раннем возрасте. Количество изоформы уменьшается с возрастом, отражая нарастающую потерю мышечной массы с прогрессированием заболевания [26].

В многолетних пилотных исследованиях, проведенных в США и Европе, определен и валидирован уровень КФК-ММ, который исключает ложноположительные результаты и дает однозначный ответ на наличие МДД – 2000 ед/л [27, 28].

Иммунофлуоресцентный анализ является одним из основных аналитических методов, используемых в лабораториях скрининга новорожденных, и обладает более высокой чувствительностью и специфичностью, чем тесты, основанные на использовании ферментативной активности. Он обеспечивает лучшую стандартизацию и прослеживаемость по сравнению с анализом на основе ферментативной активности, который в большей степени зависит от условий проведения анализа [28].

В недавнем исследовании было показано, что КФК-ММ является релевантным биомаркером для скрининга на МДД, потому что КФК-ММ значительно повышена в самом раннем возрасте [26]. Максимальный уровень фермента определяется в возрасте 1–6 лет, затем количество белка постепенно снижается, но сохраняется выше нормы на протяжении всей жизни больных МДД [3].

КФК-ММ может быть повышена не у всех младенцев с МДД сразу после рождения, поскольку это маркер повреждения скелетных мышц и, следовательно, косвенный маркер МДД. В случаях чрезвычайно преждевременных родов или очень низкой массы тела ребенка при рождении повреждение мышц у новорожденного из-за МДД может быть ограниченным, и, таким образом, будет получен ложноотрицательный результат. В то время как ни один новорожденный с МДД не был пропущен в исследовании на подтверждение клинической достоверности теста, в другом исследовании известен ложноотрицательный результат на МДД у крайне недоношенного (<28 недель) новорожденного с очень низкой массой тела при рождении (<1500 г) [25].

Тест на КФК является эффективным для выявления пациентов с МДД, обладает высокой специфичностью (более или равной 90%) и чувствительностью не менее 80%. Процент ложноотрицательных результатов в исследованиях оказался очень низким, что важно при диагностическом скрининге. Тест также имел высокую вероятность подтверждения заболевания и приемлемую вероятность исключения заболевания [29].

Пробы сухого пятна крови (СПК) сохраняли стабильность при хранении в высушенном состоянии в течение года при –20° С [25]. Активность КФК-ММ остается неизменной в течение недели при хранении образцов при комнатной температуре. Хранение проб в среде с повышенной температурой (37° С) и влажностью (80%) повышает риск получения ложноотрицательных результатов скрининга.

В России два года действовал пилотный проект НС на МДД по СПК на платной основе в сети клиник «Мать и Дитя». Сделано более 6500 тестов. Зафиксирован случай обнаружения МДД у новорожденного.

Оборудование и ИФА-наборы компании PerkinElmer для иммунофлуоресцентного определения КФК-ММ (регистрация завершена в 2022 г.) в настоящее время работают в ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ (г. Москва). Диагностическое оборудование Victor® (PerkinElmer) имеется во всех 80 медико-генетических центрах России (<http://amg-genetics.ru/razdel-glavnyix-vneshtatnyix-speczialistov/czentryi-dagnostiki>).

Анализ GSP Neonatal Creatine Kinase-ММ представляет собой твердофазный флуориметрический прямой сэндвич анализ для двух плашек, использует химические стандарты PerkinElmer DELFIA, программное обеспечение и оборудование GSP [30]. Метод одобрен FDA в декабре 2019 г. [31].

2.2. Дифференциальная диагностика МДД

Тестирование КФК является чрезвычайно полезным лабораторным исследованием для

Дифференциальная диагностика повышения уровня КФК [21, 32]

Миопатии	Нейропатии
Носительство (дистрофинопатии)	Синдром Шарко–Мари–Тута и Гийена–Барре
Каналопатии	Синдром Гийена–Барре
Конгенитальные миопатии	Другое
Индукция лекарствами/токсинами	Идиопатическая гиперкреатинкиназемия
Воспалительные миопатии	Повышенная мышечная масса
Метаболические миопатии	Гипотиреоз/гипопаратиреоз
Мышечные дистрофии	Лекарства
Болезни моторных нейронов	Раса
Амиотрофический боковой склероз	Пол
Постполиомиелитный синдром	Хирургические вмешательства
Спинальная мышечная атрофия	Травма (ЭМГ, внутримышечные или подкожные инъекции)

оценки состояния пациентов с подозрением на дистрофинопатию (табл. 1).

Тест является отправной точкой в оценке ребенка с задержкой моторики, даже если в большей степени имеется когнитивная задержка [21]:

- тестирование КФК быстро и недорого;
- тест позволяет провести дифференцировку между различными состояниями с симптомами мышечной слабости;
- КФК может помочь различить центральную (где нормальная КФК) и периферическую (где КФК может быть повышенной) причину моторной задержки;
- КФК повышена у большинства больных с заболеванием мышц, но может быть нормальной при медленно прогрессирующих миопатиях.

Степень повышения КФК также может быть полезной для дифференциальной диагностики отдельных форм мышечной дистрофии. Так, например, при МДД КФК многократно превышает норму, тогда как при большинстве других миопатий наблюдается менее значительное повышение.

Другими возможными диагнозами являются LGMD 1C (кавеолинопатия), 2A (кальпаинопатия) и 2B (дисферлинопатия), при которых также может быть заметно повышен уровень КФК. Уровень КФК может быть не повышен при некоторых миопатиях или даже может быть снижен рядом факторов, включая значительную потерю мышц, прием ГКС, алкоголизм или гипертиреоз. Также важно помнить, что повышение уровня КФК в сыворотке не обязательно означает первичное миопатическое расстройство. Чаще всего КФК будет повышена незначительно (обычно менее чем до 10 раз от нормы) при заболеваниях двигательных нейронов, и нечасто повышение уровня КФК может наблюдаться при синдроме Шарко–Мари–Тута и Гийена–Барре.

Эндокринные расстройства, такие как гипотиреоз и гипопаратиреоз, также могут быть связаны с высокими уровнями КФК. Причины повышения уровня КФК, кроме нервно-мышечных заболеваний, включают: мышечные травмы (падения, внутримышечные или подкожные инъекции, ЭМГ-исследования), вирусные забо-

левания, судороги или физическую нагрузку. В этих случаях повышение КФК обычно носит преходящий характер и превышает норму менее чем в 5 раз [21, 32].

В исследовании J.R. Mendell et al. (2012) [24] ряд ложноположительных случаев со значениями ферментативной активности КФК свыше 2000 ед/л у испытуемых (7 мужчин и 2 женщины), у которых не обнаружили мутаций гена *DMD*, были связаны с другими генетическими миопатиями. Обнаружили мутации в наиболее общих генах *LGMD* (*DYSF*, *CAPN3*, *SGCA*, *SGCB*, *SGCC*, *SGCD* и *FKRP*). Мутации обнаружены у одной девочки (точечная мутация *DYSF*) и 2 мальчиков (один с точечной мутацией *SGCB*, а другой с точечной мутацией *FKRP*). Повышение уровня КФК является проявлением патологии синтеза дистрофина, а не специфичным маркером для фенотипа МДД. Таким образом, повышенные значения КФК, не достигающие уровня 2000 ед/л, могут указать на другие, менее злокачественные, чем МДД, генетически обусловленные мышечные дистрофии [24, 32].

3. Не зарегистрированная лекарственная терапия, включая медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Медицинская помощь детям с МДД направлена на замедление прогрессирования симптомов, максимально продолжительное сохранение способности передвигаться самостоятельно с использованием современных реабилитационных средств, предупреждение необязательных для данного заболевания осложнений. Качественная и своевременная медицинская помощь на амбулаторной стадии болезни является залогом более доброкачественного течения болезни, качества жизни, увеличения продолжительности жизни. 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 [3, 23].

С внедрением в практику стандартов терапии, доступности респираторной поддержки продолжительность жизни больных увеличилась на 10–15 лет и приближается по средним значениям к 30 годам. В последние годы смерть больных в большинстве случаев наступает от сердечной недостаточности [1, 3, 33].

Ведение пациентов с МДД предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием врача-генетика, врача-невролога, врача-пульмонолога, врача-детского кардиолога, врача-кардиолога, врача-гастроэнтеролога, врача-детского эндокринолога, врача-эндокринолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-диетолога, врача-психиатра, врача-педиатра/врача общей практики (семейного врача)/врача-терапевта, врача-офтальмолога, врача-анестезиолога-реаниматолога, медицинского психолога, врача по лечебной физкультуре (или врача-физиотерапевта, врача физической и реабилитационной медицины), врача по паллиативной медицинской помощи, специалиста по медицинской реабилитации и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания.

В настоящее время повсеместно идут исследования новых препаратов для патогенетической терапии МДД. Десятки компаний работают над созданием универсальных и таргетных препаратов. Проходят третьи фазы клинических исследований (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 болезни [34].

Одобрены международными регуляторными органами и уже применяются в РФ таргетные препараты для прочитывания стоп-кодонов и пропуска экзонов 51, 53, которые назначают детям с МДД с раннего возраста. Совокупно, они подходят ориентировочно для 40% больных [34].

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 – МДБ. 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 от 6 месяцев до 23 лет, для препарата вилтоларсен – с 4 лет (4–7 лет, 4–12 лет, от 8 лет до 18+) [35–39]. 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, имеющих нонсенс-мутацию в гене дистрофина. Данный вид мутаций проявляется образованием преждевременных стоп-кодонов в матричной РНК (мРНК). Аталурен действует на этапе трансляции белка в рибосоме и позволяет, в отличие от других препаратов, восстановить синтез полноразмерного белка дистрофина [38].

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 [35–39].

Необходимо особо отметить, что вся применяемая в настоящее время патогенетическая терапия (для пропуска экзонов, прочитывания стоп кодонов) изучалась на фоне постоянного приема пациентами ГКС, как базовой терапии. По имеющимся на сегодня результатам, ГКС – важная составляющая разрабатываемой патогенетической терапии, она необходима для максимального проявления ее клинической эффективности [36–42].

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 [43].

В настоящее время фонд «Круг добра» обеспечивает более 360 российских детей с МДД препаратами таргетной генотерапии (зарегистрированный в РФ «Аталурен» и одобренные международными регуляторами, но не зарегистрированные в РФ 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 доклинической стадии болезни, которым по возрасту и физическому состоянию не показана ГКС-терапия [2]. Возможно, что раннее назначение данного лечения будет менять течение МДД в такой степени, что детям в дальнейшем ГКС-терапия не понадобится, будут скорректированы в меньшую сторону ее дозы, или она будет назначаться в более позднем возрасте. Результаты по эффективности новых препаратов предстоит оценить в последующие годы их использования.

Предлагаемая в настоящее время 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 [23, 42].

Генотерапия МДД венчает пирамиду составляющих системы эффективного лечения болезни (рис. 1). Надлежащее применение стандартов лечения – залог максимальной клинической эффективности патогенетической терапии.

На основании проанализированных данных КИ, публикаций, обзоров по изучению влияния разных методов оказания медицинской помощи при МДД сформулирована концепция ключевых критериев и составляющих эффективной терапии больных МДД с момента постановки диагноза для практического клинического применения [23].

Концепция включает в себя соблюдение комплекса условий: ранняя диагностика + комплексная терапия (контроль уровня витамина D, физическая терапия, растяжки, своевременный старт приема дефлазакорта, кардиопротекция, респираторная поддержка). Это базис для приходящей в практику лечения МДД новой патогенетической терапии. Предложенный подход усиливает действие патогенетической терапии и является основой борьбы с тяжелейшим детским нервно-мышечным генетическим недугом. Предлагаемая концепция эффективной терапии МДД обеспечивает пациентцентричную терапию, замедляет темп течения болезни, позволяет избежать развития необязательных для нозологии жизнеугрожающих осложнений [23].

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

3.1. Глюкокортикостероиды

3.1.1. Дефлазакорт

Рекомендуется назначение терапии препаратом дефлазакорт, начиная с минимальных доз с последовательным постепенным их повышением (при переносимости препарата) до рекомендованной дозы 0,9 мг/кг/сут перорально не позднее начала угасания моторных функций (на стадии плато), всем пациентам с МДД с целью снижения воспалительных процессов, замедления утраты мышечной силы и функций, уменьшения риска развития ортопедических осложнений, стабилизации функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем [44–48].

Комментарии: ГКС является современным «золотым» стандартом лечения пациентов с МДД, которые изменили естественное течение заболевания за счет замедления прогрессирования ухудшения двигательных и легочных функций, уменьшения количества ортопедических осложнений и операций на позвоночнике, а также увеличения продолжительности жизни. 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 [2, 48–53]. 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% [53]. Положительные эффекты ГКС объясняются их противовоспалительной активностью, особенно в мышцах с низким уровнем дистрофина, что помогает сохранить способность к передвижению за счет замедления разрушения мышц [48]. ГКС уменьшают некроз мышц и воспаление за счет модулирования клеточного ответа на воспаление, усиливают пролиферацию миогенных стволовых клеток-предшественников или миобластов и, таким образом, усиливают регенерацию и рост мышц, снижают скорость распада мышечных клеток, модифицируя транскрипцию и повышая экспрессию дистрофина в пораженных мышечных волокнах или увеличивая синтез синергетических молекул, таких как мышечные гликопротеины, которые дополняют действие дистрофина, обладают иммунодепрессивной функцией, снижая количество Т-клеток [54].

Масштабные КИ продемонстрировали, что применение ГКС продлевает в среднем на 3–5 лет амбулаторное состояние пациентов с МДД [44, 56]. Начало гормональной терапии зависит от фазы развития двигательной функции ребенка, первоначального физического статуса, наличия ранних осложнений, формы и течения заболевания. Начинать терапию ГКС не рекомендуется ребенку младше 2 лет [55]. В типичном случае у мальчика с МДД двигательные навыки продолжают развиваться до возраста 4–6 лет, хотя и более медленными темпами,

Сравнение клинической эффективности дефлазакорта и преднизолона [48]

Параметры	Дефлазакорт (n=330)	Преднизолон (n=105)
Возраст потери способности ходить, годы	15,6 (p<0,01)	13,5
Средний возраст развития сколиоза, годы	Не установлен	18,63
Безжировая масса тела, %	70,0±9,0	64,1±10,3
Вес, кг	24,2±11,1	33,0±16,2
Рост, см	113,2±15,4	125,4±17,1
NSAA, баллы	20,7±6,4	17,8±6,8

чем у его ровесников. ГКС следует назначать, не дожидаясь начала угасания моторных функций, в тот момент, когда естественное развития моторных функций у ребенка больше не отмечается (фаза плато) [57]. Начало приема ГКС до 7 лет оказывает наиболее выраженный эффект на способность и продолжительность самостоятельного передвижения [58]. Эффективность гормональной терапии зависит от физиологических особенностей детского организма, индивидуальной переносимости, адекватного подбора суточной дозы и режима, мониторинга и контроля побочных эффектов. Дефлазакорт имеет меньшее количество побочных эффектов и предпочтительнее преднизолона [48].

Потеря способности самостоятельной ходьбы представляет собой клинически значимую веху в течении МДД [57–60]. Результаты многочисленных КИ связывают дефлазакорт с отсроченной потерей способности передвигаться [58–63]. Например, в исследовании 2006 г., проведенном среди 74 мальчиков (в возрасте 10–18 лет) с МДД, пациенты, получавшие дефлазакорт (средняя продолжительность лечения 5,5 лет), могли подниматься из положения лежа в положение стоя, подниматься по лестнице и проходить 10 м без посторонней помощи в среднем на 3–5 лет дольше, чем в группе плацебо [63].

Исследование 2015 г. с использованием базы данных естественной истории Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) также связывало дефлазакорт с отсроченной потерей способности передвигаться; участники, получавшие лечение дефлазакортом в течение ≥1 года, имели в среднем на 3 года более длительную способность передвигаться по сравнению с теми, кто получал преднизолон (p<0,001) [59].

Аналогичным образом результаты исследования 2018 г. с использованием базы данных CINRG показали, что длительное лечение дефлазакортом связано с повышением среднего возраста потери способности передвигаться примерно на 2 года по сравнению с пациентами, получавшими преднизолон (табл. 2) [48, 60, 61].

Вывод ретроспективного исследования о почти 2-летней задержке времени до потери способности передвигаться при применении дефлазакорта по сравнению с лечением преднизолоном пациентов с однородными рекомендациями по

уходу подтверждает предыдущий вывод, основанный на глобальном многоцентровом исследовании, лучшего функционального состояния при лечении дефлазакортом по сравнению с лечением преднизолоном/преднизолоном (табл. 2) [48].

Сколиоз является распространенным осложнением МДД, тесно связанным с мышечной слабостью и потерей способности передвигаться [65–67]. Последствия сколиоза значительны, а осложнения, связанные с операцией по коррекции деформаций позвоночника, могут еще больше усугубить бремя болезни [65]. Меньший риск формирования сколиоза, наблюдаемый среди пациентов, получавших дефлазакорт, по сравнению с детьми, принимающими преднизолон, является клинически значимым и согласуется с большей сохранностью амбулаторной функции, наблюдаемой у пациентов, получавших дефлазакорт [48] (табл. 2).

Ретроспективный анализ реальных данных при МДД выявил связь между применением дефлазакорта и лучшим сохранением амбулаторной и легочной функции, а также более длительным временем до потери способности ходить и развития сколиоза по сравнению с применением преднизолона. Дефлазакорт также ассоциировался с более низким ростом, меньшей общей массой тела и более высоким процентом безжировой массы тела (табл. 2).

Меньший вес и более низкий рост среди пациентов, получавших дефлазакорт, по сравнению с преднизолоном в настоящем исследовании повторяют известные исследования для этих видов лечения [48, 68, 69]. В основе этих изменений общего размера тела дефлазакорт ассоциировался с более благоприятным составом тела по сравнению с преднизолоном в настоящем исследовании, с более высоким % безжировой массы тела и более низким % жира в организме (табл. 2).

Поскольку безжировая масса в значительной степени отражает мышечную массу [70], более высокие уровни % безжировой массы тела, наблюдаемые у пациентов, принимавших дефлазакорт, по сравнению с преднизолоном, согласуются с наблюдаемыми различиями в функции передвижения между двумя группами лечения.

Снижение дыхательной функции из-за прогрессирующего ослабления мышц вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность при МДД [48, 71]. Пациенты, получавшие деф-

лазакорть в настоящем исследовании, имели в среднем лучшую легочную функцию с более высоким прогнозируемым % ФЖЕЛ по сравнению с пациентами, получавшими преднизолон (табл. 2).

Более высокие прогнозируемые значения % ФЖЕЛ для группы дефлазакорта, по сравнению с группой преднизон/преднизолон, могут быть связаны с более низким ростом пациентов, получавших дефлазакорть, поскольку рост является знаменателем для расчета % ФЖЕЛ от прогнозируемого. Большая сохранность легочной функции при приеме дефлазакорта также наблюдалось в вышеупомянутом исследовании 2018 г. с использованием базы данных CINRG, в котором установлена задержка среднего возраста уменьшения ФЖЕЛ до 1 л и менее примерно на 2 года по сравнению с лечением преднизолоном [61, 62].

Рекомендуется пациентам с МДД/МДБ при непереносимости ежедневной терапии дефлазакорта проводить терапию по интермиттирующим схемам (через день, по выходным дням, 10 дней прием/10 дней перерыв) с целью снижения частоты развития побочных эффектов и повышения приверженности к лечению [1, 2, 59]. Показан следующий режим дозирования: доза гормонов постепенно увеличивается до набора пациентом веса в 40 кг, т.е. максимальная доза составляет 36 мг в день. Если наблюдаются непереносимые побочные эффекты, дозировку следует постепенно уменьшать на 20–25% за каждые 2 недели [1, 2].

Комментарии: терапия ГКС должна проводиться длительно на регулярной основе. Дефлазакорть предпочтительнее преднизолона по совокупности положительных и нежелательных явлений [48, 59, 62]. В некоторых случаях, в зависимости от переносимости терапии, могут быть рассмотрены интермиттирующие схемы терапии, такие как прием гормональной терапии через день, по выходным дням, 10 дней прием, 10 дней отдых [1, 2]. В работах M. Quattrocchi et al. (2019, 2021) [72, 73] приводятся новые сравнительные данные о результатах приема стероидов при МДД в двух режимах – ежедневно и по выходным дням. Как показали результаты DXA и биохимического анализа сывороток пациентов, прием стероидов в выходные дни, по сравнению с ежедневным приемом, коррелировал с улучшением показателей минеральной плотности костей (МПК) и повышением уровня кортизола, что свидетельствует о меньшей выраженности остеопороза и супрессии надпочечников. Авторы отмечали также снижение доли жировой массы и увеличение мышечной массы в сравнении с пациентами, получавшими ГКС ежедневно. Прием ГКС в выходные коррелировал с более низким сывороточным уровнем глюкозы, инсулина, свободных жирных кислот и аминокислот с разветвленной цепью.

Оба режима ГКС-терапии сопоставимо влияли на способность ходить, уровень КФК в крови

и функции сердца. Снижение биомаркеров ожирения и резистентности к инсулину, наблюдаемое у пациентов с МДД, получавших лечение в выходные, подтверждает, что интервальное дозирование демонстрирует клинические преимущества и значительное снижение метаболического стресса, обычно вызванного длительным ежедневным приемом стероидов.

Онтогенетический анализ по всем задействованным генам, проведенный на mdx и Dysfnll мышцах, показал, что экспрессия генов, вовлеченных в метаболизм и функционирование мышц была значительно более выражена при интервальном режиме приема ГКС. Результаты, важные для ведения пациентов с МДД, дают возможность сбалансировать положительное действие ГКС и минимизировать мышечную атрофию, потерю костной ткани, нагрузку на костно-мышечную систему за счет снижения жировой ткани и поддержания полноценного обмена веществ у больных [73].

Рекомендуется всем пациентам с МДД/МДБ при переходе пациента на неамбулаторную стадию заболевания продолжить применение дефлазакорта, но в сниженной дозировке с целью сохранения его положительного влияния на дыхательную функцию, сердце, профилактику инвалидизирующего сколиоза, поддержание работы рук и уменьшение побочного действия гормонов [1–3].

Комментарии: начало терапии ГКС на неамбулаторном этапе также является обоснованным [3]. В клинической практике наиболее часто дозы снижаются до 0,3 мг/кг в сутки.

Рекомендуется пациентам с МДД/МДБ при непереносимости побочных эффектов дефлазакорта постепенное снижение дозировки на 20–25% каждые 2 недели или переход на интермиттирующую терапию с целью уменьшения побочных эффектов действия гормонов [3, 59].

Рекомендуется пациентам с МДД/МДБ на неполной дозе дефлазакорта, в случае ухудшения функционального состояния, повышение дозы ГКС до рекомендованной ежедневной дозы на массу тела с целью улучшения/стабилизации состояния [3, 44–46, 59]. Важно учитывать индивидуальные особенности каждого пациента, его способность переносить ГКС, состояние и возраст, это определяет выбор режима приема и дозировки стероидов. Выбор режима приема и дозы определяется стадией заболевания, возрастом, индивидуальными особенностями ребенка [2, 3, 73].

Комментарии: ежедневная доза для дефлазакорта 0,9 мг/кг.

Не рекомендуется пациентам с МДД/МДБ резкое прерывание терапии дефлазакортом с целью предотвращения возможного развития острой надпочечниковой недостаточности [3].

Комментарии: снижение дозировки ГКС должно происходить в соответствии со стандартным протоколом отмены ГКС-терапии [1, 3]. С родителями должна быть проведена разъ-

яснительная беседа о невозможности резкой отмены ГКС. Постепенное снижение дозы препарата на 20–25% проводят каждые 2 недели до полной отмены ГКС-терапии.

Рекомендуется в случае развития у пациента с МДД/МДБ синдрома острой надпочечниковой недостаточности в результате резкой отмены дефлазакорта экстренное введение гидрокортизона внутримышечно с целью купирования данного состояния [1, 3].

Комментарии: детям до 2 лет гидрокортизон вводится в дозе 50 мг. Детям после 2 лет гидрокортизон вводится в дозе 100 мг. Стресс-дозы гидрокортизона 50–100 мг/м² в сутки могут потребоваться пациентам, получавшим более 12 мг/м² преднизолона в сутки [1, 3].

3.1.2. Ваморолон (AGAMREE®, Агамри®)

Ваморолон (VBP15) — ГКС, разработанный и одобренный для лечения МДД пациентам от 2 лет и старше компании Santhera [74]. Получено одобрение FDA (октябрь 2023 г.), идет процесс рассмотрения препарата в ЕМА.

Изучая молекулярные механизмы действия ГКС, C.R. Heier et al. предложили новый пероральный препарат (ваморолон) для ингибирования NF-κB, стабилизации мембран мышечных клеток и обладающего специфичностью к ГКС-рецептору. Он является производным преднизолона, относится к диссоциативным стероидам, в которых достигается разделение терапевтических и побочных эффектов. По химической структуре и 3D структуре близок к используемым ГКС, но в гораздо меньшей степени стимулирует провоспалительный ответ при связывании с ядерными ГКС-рецепторами [75].

Ваморолон рекомендуется детям с МДД перорально один раз в день, желательно во время еды в дозе 6 мг/кг, до максимальной суточной дозы 300 мг для пациентов весом более 50 кг. У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью рекомендуемая доза составляет 2 мг/кг перорально один раз в день, желательно во время еды, до максимальной суточной дозы 100 мг для пациентов с массой тела более 50 кг. Дозы могут быть уменьшены до 2 мг/кг/сут по мере необходимости, исходя из индивидуальной переносимости [74].

Пациентов рекомендуется переводить с перорального лечения другими ГКС (преднизолон или дефлазакорт) на ваморолон без перерыва в лечении или периода предшествующего снижения дозы ГКС для минимизации риска развития надпочечниковой недостаточности. Пациентам, переходящим после длительного лечения пероральными ГКС на ваморолон, рекомендуется начать его прием в дозировке 6 мг/кг/сут.

Комментарии: ГКС, включая ваморолон, могут вызывать повышение артериального давления, задержку соли и воды, повышенное выведение калия и кальция. Необходимо контролировать артериальное давление, уровень калия в сыворотке крови. Ваморолон следует приме-

нять с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, гипертонией или почечной недостаточностью.

Эффективность ваморолона для лечения МДД оценивали в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо- и активно-контролируемом многонациональном 24-недельном исследовании в параллельных группах (NCT03439670). Первичная конечная точка (скорость TTSTAND) и ключевые вторичные конечные точки (6MWT, TTRW) были достигнуты для группы лечения ваморолоном в дозе 6 мг/кг/день. Отличия группы лечения ваморолоном в дозе 2 мг/кг/день были статистически значимыми по сравнению с группой плацебо для TTSTAND и 6MWT, но не было статистически значимым для TTRW [74].

Терапевтический противовоспалительный эффект ГКС связывают с их взаимодействием с ядерными рецепторами, в результате чего NF-κB остается неактивным [76]. В ГКС-терапии необходимо учитывать то, что часть пациентов не переносит их длительное применение или, напротив, проявляет более низкую чувствительность к лечению, тогда как другие дети реагируют лучше [77]. В настоящее время несколько исследований сосредоточены на выявлении природы молекулярного полиморфизма, влияющего на эффективность лечения ГКС. Например, полиморфизм аминокислоты в позиции 363 (N363) внутриклеточного ГКС-рецептора (GRL) задействован в регуляции чувствительности к ГКС у некоторых пациентов с МДД [77, 78].

Ключевые изменения в скелете молекулы — создание двойной связи 9,11, за счет этого соединение связывается с ГКС-рецепторами, но препятствует образованию димеров элементов GRE ответа (glucocorticoid receptor element — глюкокортикоидный рецепторный элемент), опосредующих транскрипцию провоспалительных генов-мишеней. Ваморолон реализует противовоспалительную активность, стабилизирует мембраны, защищает сердечную мышцу. В дополнение к ингибированию NF-κB, ваморолон обладает способностью стабилизировать мембраны в противоположность дестабилизирующему действию на мембраны преднизолона [75, 80].

Ваморолон в настоящее время находится на третьей стадии КИ. На всех стадиях исследования препарат продемонстрировал безопасность и хорошую переносимость препарата пациентами на высокой дозе (6,0 мг/кг/сут) и фармакокинетике, схожую с преднизолоном. Используя фармакодинамические биомаркеры, была показана более высокая безопасность ваморолона по сравнению с используемыми ГКС, о чем свидетельствуют уменьшение резистентности к инсулину, благоприятные изменения костного метаболизма (уменьшение костной резорбции и уменьшение формирования костной массы только на самой высокой дозе) и снижение супрессии надпочечни-

Сравнительные свойства ГКС для терапии МДД

Тест, параметр	Преднизолон	Дефлазакорт	Ваморолон
Одобрение FDA	–	+	+
Одобрение EMA	–	–	В процессе получения
NF-κB (GR-зависимый)	Противовоспалительный эффект	Противовоспалительный эффект	Противовоспалительный эффект
GRE (GR-зависимый)	Активация	Активация	Нет активации
MRE	Активация	Нет активации	Антагонист
TTSTAND	Улучшение	Улучшение	Улучшение
6MWT	Улучшение	Улучшение	Улучшение
TTRW	Улучшение	Улучшение	Улучшение
Способность ходить	Продление	Продление	Продление
Рост	Задержка	Остановка	Сохранение
Половое созревание	Задержка	Задержка	Сохранение
Состояние костной системы	Негативное действие	Негативное действие	Сохранение
Задержка жидкости	Да	Нет	Нет
Безопасность	+	++	+++
Нежелательные явления	+++	++	+
Стабилизация мембран	–	–	+

ков. Используемые в исследовании биомаркеры отразили противовоспалительный механизм действия ваморолон и его благоприятное влияние на стабильность клеточных мембран, подтверждаемое дозо-зависимым снижением активности сывороточной КФК. Результаты КИ продемонстрировали перспективность первого диссоциативного стероида, который сохраняет противовоспалительную эффективность и снижает связанные со стероидами побочные эффекты [81, 82].

Использование ваморолон на ранних стадиях заболевания имеет больший потенциал для сохранения мышечных функций, чем это наблюдается в настоящее время с использованием преднизолон или дефлазакорта, при уменьшении количества побочных эффектов, которые препятствуют в настоящее время назначению традиционных ГКС в очень раннем возрасте. Таким образом, кроме прямого терапевтического применения, ваморолон может служить основанием для изменения диагностики МДД и внедрения неонатального/раннего скрининга мальчиков на наличие МДД.

Сравнительные свойства различных ГКС представлены в табл. 3.

3.2. Медикаментозная профилактика и терапия остеопороза

3.2.1. Кальцидиол

Рекомендуется всем пациентам с МДД/МДБ сразу после установления диагноза заболевания исследование уровня 25(ОН) витамина D в крови и назначение витамина D и его аналогов (колекальциферол, альфакальцитриол, кальцитриол, кальцидиол) по схемам, разработанным для коррекции дефицита витамина D при МДД с целью профилактики остеопороза [1, 2, 15, 16, 83]. При стероидной терапии МДД препаратом выбора для быстрого и эффективно восполнения дефицита витамина D является

кальцидиол. Кальцифедиол, также известный как кальцидиол, 25-гидроксиколекальциферол или 25-гидроксивитамин D, представляет собой форму витамина D, вырабатываемую в печени путем гидроксирования витамина D ферментом витамин D 25-гидроксилазой [15].

Комментарий: поддержание оптимального уровня витамина D (30–50 нг/мл/75–125 нмоль/л) на протяжении всего жизненного цикла пациентов с МДД положительно влияет на течение заболевания и качество жизни больных [15, 16, 93–95]. Основные клинические результаты устранения дефицита витамина D – предупреждение развития остеопороза (особенно после начала приема ГКС), снижение риска падений и переломов костей скелета, продление способности ходить, большая эффективность терапии бисфосфонатами, включая уменьшение количества осложнений при первичном применении и некрозов нижней челюсти, положительное влияние на выраженность симптомов аутистического спектра. Для больных с многолетней ГКС-терапией, нарушением метаболизма и вовлечением печени в патологический процесс необходимо заменять D₂ и D₃ на кальцидиол для более эффективного восполнения его дефицита [15, 16, 93–95].

В табл. 4 приведены рекомендации Национальной службы здравоохранения (NHS) по диагностике и коррекции дефицита или недостаточности витамина D у больных МДД [83]. Предлагаемые корректирующие дозы для данной нозологической группы для различных возрастных групп гораздо выше по сравнению с общепопуляционными рекомендациями, согласуются с данными N. Alshaikh et al. (2016) [84] и зависят от наличия ГКС-терапии.

Важные результаты по коррекции дефицита витамина D у детей с МДД получены в проспек-

Содержание витамина D в сыворотке и варианты коррекции до нормы при МДД [83, 84]

Уровень витамина D	Уровень витамина D, нмоль/л	Возраст	Восполнение	Поддерживающая терапия
Дефицит	<30	1–3 года и 11 мес.	3000 МЕ*	400–800 МЕ*
		4–18 лет	6000 МЕ ежедневно в течение 3 мес.	1000 МЕ
Недостаточность	30–50	1–3 года и 11 мес.	3000 МЕ	400 МЕ
		4–18 лет	3000 МЕ	1000–1500 МЕ
Адекватный уровень	50–75	1–3 года и 11 мес.	Нет данных	Нет данных
		4–18 лет	Нет данных	Нет данных
Оптимально	>75	1–3 года и 11 мес.	Не требуется	Не требуется
		4–18 лет	Не требуется	Не требуется

Примечание: 1 МЕ содержит 0,000025 мг (0,025 мкг) химически чистого витамина D₃. *Верхняя доза для детей, получающих стероиды или с повышенным риском переломов. Рекомендуется уменьшить дозы при отсутствии терапии стероидами.

тивном исследовании M.L. Bianchi et al. (2011) [15]. Авторы изучали возможность восполнения дефицита витамина D кальцидиолом (25-гидроксиколекальциферол или 25(OH)D) в дозе 0,8 мкг/кг/сут (эквивалентно ~ 32 МЕ/кг/сут), с контролем кальция путем коррекции диеты и влияние такого лечения на состояние костной системы детей и подростков с МДД.

Выбор кальцидиола авторы объясняли быстротой его всасывания, стабильным уровнем в крови, исключением этапа ферментативной активации предшественников в печени. Это существенно для детей, уже принимающих другие препараты (ГКС, ингибиторы протонной помпы и бета-блокаторы), метаболизируемые в печени системой CYP (P450), которая участвует в т.ч. в гидроксилировании D₂ и D₃.

Основные результаты 3-летнего исследования – устранение дефицита и недостаточности витамина D, нормализация уровней сывороточных маркеров костной резорбции и паратиреоидного гормона, увеличение МПК по результатам DXA, в разы сокращение количества переломов конечностей, отсутствие новых переломов позвонков [15].

По результатам приведенных выше клинических проспективных исследований [15], это также препарат выбора для больных МДД на длительной ГКС-терапии, с избыточным весом, диабетом, проблемами с печенью и почками. Повышенная метаболизация витамина D является одним из ключевых моментов развития его дефицита при хронической высокодозной ГКС-терапии. Побочные эффекты длительного применения ГКС, такие как ожирение, также способствуют усилению дефицита витамина D [51].

ГКС и витамин D однонаправленно подавляют воспаление путем ингибирования активности фактора транскрипции NF-κB, но оказывают противоположные эффекты на костную ткань, сохранение костного Ca²⁺ и всасывание его из кишечника [85]. Мультивариантный анализ результатов ГКС-терапии при МДД показал, что

добавление витамина D достоверно продлевало способность больных к самостоятельной ходьбе [48, 86].

3.2.2. Бисфосфонаты

Рекомендуется у пациентов с МДД/МДБ при возникновении признаков остеопении и компрессионных переломов позвонков (зачастую бессимптомных или несвязанных с тяжелой травмой) или переломов длинных костей внутривенное введение бисфосфонатов с целью коррекции данных состояний [3, 87–92]. В настоящее время стандартом лечения остеопороза в детском возрасте является внутривенное лечение бисфосфонатами (золедроновая кислота – азот-содержащий бисфосфанат 3-го поколения) [96–98]. Внутривенную терапию следует назначать в стандартных опубликованных дозах для лечения пациентов с несовершенным остеогенезом (НО). Внутривенные инфузии золедроновой кислоты назначаются из расчета 0,05 мг/кг массы тела, но не более 4 мг в день в течение 45 мин каждые 6 месяцев [90, 99].

Комментарии: переломы позвонков, не вызванные тяжелой травмой, и переломы длинных костей являются клиническими проявлениями повышенной хрупкости костной ткани [3]. В соответствии с международными рекомендациями 2018 г. [3], при выявлении малотравматичных/асимптомных переломов позвонков или переломов трубчатых костей назначается терапия антирезорбтивными препаратами и проводится контроль за возникновением бессимптомных переломов и признаков снижения роста. На данном этапе в качестве терапии первой линии для пациентов с МДД международным сообществом рекомендуется внутривенная терапия бисфосфонатами [3, 87–92]. У больных МДД не было зарегистрировано ни одного случая спонтанного восстановления тел позвонков после переломов [91], однако восстановление наблюдалось после внутривенной бисфосфонатной терапии [90]. Результатом лечения являются значительное уменьшение выра-

женности болей в спине и увеличение высоты позвонков (хотя оно не защищает полностью от последующих переломов [90]), а также увеличение общей выживаемости больных [92].

Что касается перорального способа применения бисфосфонатов, то до тех пор, пока не будет представлено больше доказательств, подтверждающих сопоставимую эффективность с внутривенным введением бисфосфонатов, пероральные бисфосфонаты следует применять только у пациентов с более легкими формами остеопороза, без переломов позвонков, или когда внутривенный способ введения противопоказан. У детей внутривенное введение также имеет такие преимущества, как меньший риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, лучшая биодоступность, доза с поправкой на вес и избегание проблем с соблюдением режима дозирования [91].

Экспертная международная рабочая группа педиатров и ревматологов рекомендует клиницистам рассмотреть возможность лечения бисфосфонатами у пациентов без остеопороза, но с низкой МПК в раннем пубертатном периоде, с низкими Z-показателями и тенденцией к их снижению даже в отсутствии переломов [94].

Все схемы бисфосфонатной терапии, как показывают результаты исследований, должны включать оптимальные показатели сывороточного витамина D и кальция. Это особенно важно для использования внутривенных бисфосфонатов, обладающих выраженным гипокальциемическим действием [95]. В работе A.S. Carmel et al. (2012) [100] показано, что уровень 25(OH)D в крови тесно связан с эффективностью проводимой антирезорбтивной терапии. Шансы пациентов на благоприятный ответ на терапию бисфосфонатами и его сохранение в ходе лечения были в 4,5 раза больше при уровне 25(OH)D выше 33 нг/мл [100]. Напротив, вероятность неудовлетворительного ответа на терапию бисфосфонатами в 4 раза больше у пациентов со значениями 25(OH)D менее 30 нг/мл [101].

Данная терапия довольно хорошо переносится детьми, за исключением первой дозы, когда могут отмечаться транзиторные гриппоподобные побочные эффекты – озноб, мышечные и костные боли, тошнота и усталость. Они проявляются тем сильнее, чем более выражен дефицит витамина D [102] и кальция [103]. Авторы указывают на необходимость коррекции уровня витамина D минимально до 30 нг/мл до начала бисфосфонатной терапии и контроля потребления кальция с пищей в течение 10 дней до и после лечения. F. Bertoldo et al. (2010) [104] в своей работе показали, что острофазный ответ, связанный с первым введением бисфосфонатов, модулируется уровнем 25(OH)D – его нормализация приводит к снижению температуры тела и уровня C-реактивного белка.

Учитывая возможность лихорадки и рвоты при первой инфузии, необходимо дополнительно напомнить пациенту и его окружению о корректирующей дозе ГКС, связанной со стрессом (25 мг/м² гидрокортизона, или его эквивалента каждые 6–8 ч per os; продолжать еще как минимум 24 ч после стабилизации состояния) [105].

Редкое, но серьезное осложнение у пациентов, получавших лечение бисфосфонатами, – некротизация костной ткани нижней челюсти. В экспериментальной работе A. Nozaki et al. (2010) [106] приводятся данные о повышении в 4,7 раза риска развития бисфосфонат-ассоциированного остеонекроза челюсти у крыс с дефицитом витамина D. Авторы высказали предположение о том, что в основе остеонекроза нижней челюсти лежит взаимодействие между бисфосфонатами и последствиями нарушения, ввиду дефицита витамина D, костного гомеостаза и врожденного иммунитета [106].

Бисфосфонаты противопоказаны пациентам со снижением скорости клубочковой фильтрации <35 мл/мин/1,73 м². Перед каждым введением необходима оценка функции почек по уровню цистатина С.

Достижение клинической стабильности на фоне лечения остеопороза при МПД подразумевает:

- отсутствие новых невертебральных переломов;
- стабилизацию заживших переломов позвонков (отсутствие прогрессирования компрессионно поврежденного позвонка);
- отсутствие новых переломов позвонков (в ранее нормальных телах позвонков);
- отсутствие болей в костях и спине;
- МПК > –2 SD по скорректированному по росту Z-критерию.

Однако причины развития остеопороза при МПД (миопатия+лечение ГКС) по своей природе персистентны. Поэтому, даже когда пациент становится клинически стабильным, следует рассмотреть возможность продолжения антирезорбтивной терапии в режиме поддерживающей дозы, составляющей 30–50% от таковой в активной фазе лечения. Целью такого подхода является сохранение клинических результатов, избегая при этом использование чрезмерной дозы лекарственных препаратов, особенно у пациентов с открытыми зонами роста. Новые переломы в области метафизов наблюдались после резкого прекращения антирезорбтивной терапии на границе старой и новой кости. Предлагается продолжить внутривенные инфузии золедроновой кислоты в дозе 0,025 мг/кг каждые 6 месяцев [107, 108].

На настоящий момент отсутствуют клинические данные о том, какая степень увеличения МПК или пороговое значение МПК по Z-критерию являются приемлемыми для снижения частоты переломов, позволяющего реклас-

сифицировать пациента с МДД как стабильного после достижения ожидаемого взрослого роста.

С практической точки зрения, текущие рекомендации заключаются в лечении детей с МДД. После закрытия зон роста порядок действий становится менее ясным. Один из подходов – прекратить терапию, если пациент клинически стабилен, затем наблюдение, и, если переломы повторяются, лечение можно возобновить. С другой стороны, использование алгоритма антирезорбтивной терапии остеопороза у людей старше 50 лет и женщин в постменопаузе с «каникулами» на фоне приема бисфосфонатов из-за риска возникновения атипичных переломов, по-видимому, мало приемлемо, так как риск переломов позвонков у пациентов с МДД увеличивается с возрастом. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных безопасных схем терапии, эффективных при МДД [109].

3.3. Генотерапия

3.3.1. Препараты для пропуска экзонов

Ген *DMD* является самым длинным геном человека и состоит из 79 экзонов. 60% пациентов с МДД имеют большие делеции в гене *DMD*. Другие мутации, вызывающие МДД, включают экзонные дупликации, интронные мутации, точковые и миссенс-мутации, нонсенс-мутации и др. Из-за своей последовательности в 2,4 млн. пар оснований, ген *DMD* подвержен мутациям, к настоящему времени описано более 7000 мутаций [110].

Несмотря на то, что МДД является распространенным генетическим заболеванием среди орфанных, разработать патогенетическую терапию, которая будет работать универсально для большинства пациентов с МДД, чрезвычайно сложно, поскольку мутации гена разнятся по типам и расположению на гене. Однако на гене имеются две «горячие точки» – участки гена, наиболее подверженные мутациям с максимальным количеством мутаций. Они расположены между экзонами 45–55 и экзонами 2–19. Эти регионы и являются потенциальными мишенями для терапии [111].

В последние годы появляются методы лечения МДД, восстанавливающие экспрессию дистрофина [112–115]. Редактирование генома, замена гена, пропуск экзонов и методы прочитывания стоп-кодонов находятся в фокусе внимания исследователей, занимающихся разработкой патогенетической терапии. Современные исследования патогенетических лекарственных препаратов направлены, в основном, на замедление прогрессирования заболевания, сохранение функциональности, предупреждение прогрессирования необязательных для МДД инвалидизирующих осложнений, что в совокупности улучшает качество и продолжительность жизни больных. К сожалению, куративной терапии для МДД пока нет.

В настоящее время в клинической практике известны четыре препарата фосфородиамидатных морфолиноолигомеров (ФМО), которые приводят к пропуску экзонов, а именно: этеплирсен, голодирсен, вилтоларсен и казимерсен. Они одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения МДД [116–121]. Однако поскольку эти препараты специфичны к определенным мутациям, их применение ограничено примерно 30% всех пациентов с МДД.

Антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой короткие олигомеры РНК или ДНК, химически модифицированные во избежание деградации экзонуклеазами и эндонуклеазами. Они задействуют специфические последовательности в экзонах путем взаимодействия с последовательностями, участвующими в сплайсинге экзонов. Такие последовательности обычно управляют включением экзона в зрелую мРНК. Их блокирование приводит к исключению определенных экзонов. Применительно к МДД это позволяет восстановить рамку считывания. Антисмысловые соединения представляют собой обратные и комплементарные последовательности мРНК и, таким образом, приводят к образованию двухцепочечной гибридной мРНК. Обычно она разрушается нуклеазами внутри клетки, и именно этот механизм позволяет использовать антисмысловые подходы для разрушения специфической мРНК. Однако при МДД целью является не разрушить мРНК, а скорее пропустить определенные экзоны, чтобы восстановить нарушенную рамку считывания. Химические модификации антисмысловых олигонуклеотидов улучшают стабильность гибридной РНК за счет предотвращения опосредованной нуклеазой деградации [122].

Препараты для пропуска экзонов имеют сходный механизм действия – восстанавливают рамку считывания гена дистрофина и обеспечивают синтез усеченного, но сохраняющего свою частичную функциональность белка дистрофина. Они оказывают мультисистемное воздействие на пациентов, продлевая при длительном использовании способность к самостоятельной передвижению на несколько лет, улучшая работу верхних конечностей и дыхательной системы.

КИ препаратов для пропуска экзонов (этеплирсен, голодирсен, казимерсен) проведены на коротких пациентах от 6 месяцев, для препарата вилтоларсен – с 3 лет и до 18+ [115]. Инструкции препаратов для пропуска экзонов не содержат функциональных ограничений пациентов для начала, продолжения и отмены терапии [123–126].

Рекомендуется пациентам с МДД таргетная генотерапевтическая терапия препаратами для пропусков экзонов 45, 51, 53 при наличии подтвержденного генетического диагноза МДД и мутаций типа делеций, корректируемых пропуском соответствующего экзона с момента диагностики заболевания (табл. 5).

Характеристика молекулярных препаратов для пропуска экзона

Препарат/ Компания	Экзон	Генетический диагноз	Доза	Одобрение	Мини- мальный возраст назначения	Макси- мальный возраст назначения	% попу- ляции
Этеплирсен (Эксондис®) Sarepta Therapeutics	51	Мутация типа делеция, корректируемая пропуском экзона 51	30 мг/кг	FDA – 2016	С момента диагностики	Нет ограничений	14
Голодирсен (Виондис®) Sarepta Therapeutics	53	Мутация типа делеция, корректируемая пропуском экзона 53	30 мг/кг	FDA – 2019	С момента диагностики	Нет ограничений	8
Вилтоларсен (Вилтепсо®) Nippon Shinyaku	53	Мутация типа делеция, корректируемая пропуском экзона 53	80 мг/кг	FDA – 2020 Япония – 2020	С момента диагностики	Нет ограничений	8
Казимерсен (Амондис®) Sarepta Therapeutics	45	Мутация типа делеция, корректируемая пропуском экзона 45	30 мг/кг	FDA – 2021	С момента диагностики	Нет ограничений	9

Таблица 6

Перечень мутаций типа делеций гена *DMD* с указанием номеров экзонов, корректируемых приемом казимерсена (всего 18 мутаций) [128]

Номера делетированных экзонов гена <i>DMD</i>				
7–44				
12–44	18–44			
44	46	46–47	46–48	46–49
46–51	46–53	46–55	46–57	46–59
46–60	46–53	46–55	46–57	46–59

Комментарии: следует отметить, что клинические исследования препаратов для пропуска экзонов проводили на фоне ГКС-терапии исследуемых, т.е. данные по клинической эффективности препаратов являются суммой действия ГКС и таргетной терапии:

- Этеплирсен (Эксондис®)
 - амбулаторные – пероральные ГКС, на стабильной дозе в течение не менее 24 недель до начала КИ (NCT01396239, NCT04179409);
 - неамбулаторные – стабильная доза пероральных ГКС в течение не менее 24 недель или не получал ГКС в течение не менее 24 недель (NCT02286947);
- Голодирсен (Виондис®) – пероральные ГКС на стабильной дозе в течение не менее 24 недель до начала КИ (NCT04179409);
- Вилтоларсен (Вилтепсо®) – пациент на стабильной дозе ГКС или не лечится ГКС в течение не менее 3 месяцев до первой дозы исследовательской терапии и, как ожидается, останется на стабильной дозе лечения ГКС или без них в течение всего КИ (NCT04956289);
- Казимерсен (Амондис®) – амбулаторный пациент до 4 лет или старше на стабильной дозе ГКС в течение не менее 12 недель до 1-й недели КИ. Ожидается, что доза ГКС останет-

ся постоянной (за исключением модификаций для учета изменений веса) на протяжении всего исследования (NCT04179409).

В инструкциях к препаратам для пропуска экзонов нет упоминаний о необходимости принимать ГКС совместно с молекулярной терапией. Опубликованные клинические данные были получены в КИ совместно с ГКС.

3.3.1.1. Пропуск экзона 45

Казимерсен (Амондис®) — антисмысловой олигонуклеотид, предназначенный для лечения МДД у пациентов с подтвержденной мутацией в гене *DMD*, которые подходят для терапии пропуском 45 экзона (табл. 6), производство компании Sarepta Therapeutics [123]. Индуцированный казимерсоном пропуск экзона 45 восстанавливает рамку считывания мРНК, что позволяет синтезировать усеченный, но частично функциональный белок дистрофин [113, 127].

Рекомендуется лечение казимерсеном путем еженедельных внутривенных инфузий в дозе 30 мг/кг [113, 123]. Вводить препарат следует внутривенно (IV) в течение 35–60 мин через встроенный фильтр 0,2 микрона. Перед введением препарата требуется его разведение в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций с целью получения общего объема от 100 до 150 мл.

Таблица 7

Перечень мутаций типа делеций гена *DMD*, корректируемых приемом этеплирсена (всего 48 мутаций) [128]

Номера делетированных экзонов гена <i>DMD</i>									
3–50	4–50	5–50	6–50	9–50					
10–50	11–50	13–50	14–50	15–50	16–50	17–50	19–50		
21–50	23–50	24–50	25–50	26–50	27–50	28–50	29–50		
30–50	31–50	32–50	33–50	34–50	35–50	36–50	37–50	38–50	39–50
40–50	41–50	42–50	43–50	45–50	47–50	48–50	49–50		
50	52*	52–58	52–61	52–63	52–64	52–66	52–76	52–77	

*Делеция 52 экзона корректируется не только препаратами для пропуска экзона 51, но и препаратами для пропуска экзона 53.

Рекомендуется промывать линию внутривенного доступа 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций до и после инфузии.

Перед началом инфузий казимерсена с целью определения функционального состояния почек (скорости клубочковой фильтрации) следует измерить уровень сывороточного цистатина С в крови, сделать анализ мочи и определить соотношение белка и креатинина в моче.

Комментарии: нежелательные явления – лечение в целом переносилось хорошо. У некоторых пациентов наблюдали транзиторный дефицит железа и ощущение жара [113], инфекции верхних дыхательных путей, кашель, лихорадку, головную боль, артралгии и боль в носоглотке [123].

Сроки достижения заявленного уровня синтеза дистрофина: среднее изменение уровня дистрофина по сравнению с исходным уровнем после 48-недельного лечения казимерсеном составило 0,81% (SD 0,70) от нормального уровня ($p < 0,001$) [123].

3.3.1.2. Пропуск экзона 51

Этеплирсен (Эксондис®) — антисмысловой олигонуклеотид, предназначенный для лечения МДД у пациентов с подтвержденной мутацией в гене *DMD*, которые подходят для терапии пропуском экзона 51, производство компании Sarepta Therapeutics [124]. Индуцированный этеплерсеном пропуск экзона 51 восстанавливает рамку считывания мРНК, что позволяет синтезировать усеченный, но частично функциональный белок дистрофин [129].

Способность этеплирсена индуцировать экспрессию дистрофина у пациентов с МДД была продемонстрирована в результате наблюдения увеличения дистрофин-положительных волокон в скелетных мышцах, наблюдались также увеличение интенсивности окраски дистрофина и визуализированное восстановление дистрогликанового комплекса, что доказано локализацией нейрональной синтазы оксида азота и В-дистрогликана в саркомере [129].

Одобрение генной терапии МДД препаратами для пропусков экзона 51 (этеплирсен, экзондис) основано на клинических испытаниях с участием пациентов с МДД в возрасте от 6 меся-

цев до 23 лет [129–131]. Процедура ускоренного одобрения FDA с 2016 г. [132].

Рекомендуется пациентам с МДД с подтвержденной мутацией в гене *DMD*, которые подходят для терапии пропуском экзона 51 (табл. 7). Рекомендуемая доза – 30 мг/кг ежедневно, внутривенная инфузия в течение 45–60 мин. Инъекционная форма: раствор 100 мг/2 мл (50 мг/мл) в однодозовом флаконе. Хранить препарат при температуре +2°С + 8°С, не замораживать, в защищенном от света месте.

Комментарии: нежелательные явления – наиболее часто встречались головные боли, процедурная боль и протеинурия, которая была проходящей и разрешилась спонтанно без признаков нефротоксичности, оцениваемой по повышению уровня КИМ-1 или цистатина С или по клиническим данным [129].

В ретроспективных исследованиях с использованием реальных данных применения этеплирсена в США лечение ассоциировалось со статистически значимым снижением частоты госпитализаций (31%), обращений в отделение неотложной помощи (31%), необходимости лечения органов дыхания (33%), сердца (21%), трахеостомии (86%) и искусственной вентиляции легких (39%) по сравнению с контрольной группой [130, 131].

Сроки достижения заявленного уровня синтеза дистрофина – дистрофин-положительные волокна были обнаружены в биоптатах, проанализированных через 24 и 48 недель лечения. Количественная оценка с помощью вестерн-блоттинга биоптатов, полученных через 48 и 188 недель лечения, выявила увеличение количества дистрофина на 0,4% и 0,9% соответственно по сравнению с биоптатами пациентов контрольной группы [133]. Количество дистрофина в биоптате другого КИ после 96 недель терапии составляло 0,516% [113].

Функциональные тесты [129]:

- 6MWT – большая сохранность. Оценка результатов теста у пациентов, получавших этеплирсен и историческим контролем (возраст 7 лет, имеющие аналогичные мутации), показала сопоставимые базовые пройденные расстояния, которые начинали отличаться в

Перечень мутаций, корректируемых голодирсеном и вилтоларсеном [128]

Номера делетированных экзонов гена DMD									
3–52	4–52	5–52	6–52	9–52					
10–52	11–52	13–52	14–52	15–52	16–52	17–52	19–52		
21–52	23–52	24–52	25–52	26–52	27–52	28–52	29–52		
30–52	31–52	32–52	33–52	34–52	35–52	36–52	37–52	38–52	39–52
40–52	41–52	42–52	43–52	45–52	47–52	48–52	49–52		
50–52	52*	54–58	54–61	54–63	54–64	54–66	54–76	54–77	

*Мутация экзона 52 корректируется также препаратами для пропуска экзона 51 (см. табл. 6). Препарат выбора для данной мутации – вилтоларсен (большая клиническая эффективность).

конце 2-го и 3-го года исследования, кульминацией которого стала разница в 75 м через 24 месяца, а статистически значимые различия ($p < 0,01$ по данным ANCOVA и критерию Уилкоксона) и клинически значимая разница в 151 м наблюдались между группами к 36 месяцам КИ.

• Амбулаторность – лечение этеплирсеном в течение 3 лет заметно сохраняет способность передвигаться самостоятельно по сравнению с соответствующим историческим контролем. За 4-летний период лечения 2 из 12 пациентов, получавших этеплирсен, потеряли способность передвигаться в первый год и ни одного не добавилось после этого (16,6%). Напротив, 11 из 13 (85%) пациентов исторического контроля потеряли способность ходить за 48 месяцев [134]. В 7-летнем наблюдении за пациентами с МДД как в КИ, так и в реальных условиях, те, кто получали этеплирсен, ходили дольше на 2,1 года ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами на стандартах терапии (т.е. внешний контроль) [135].

• Дыхательная функция – стабилизация функционального состояния легких. У пациентов, получавших этеплирсен, наблюдались значительно более низкие показатели снижения дыхательной функции по сравнению с пациентами, получающими стандарты терапии (–3,3 против –6,0 процентных пунктов ежегодно, $p < 0,0001$) [135]. Среднегодовая скорость снижения %ФЖЕЛ у пациентов, получавших этеплирсен, оценивалась в 3,47%, что является статистически значимым снижением по сравнению с показателем 5,95% у пациентов с SoC ($p = 0,0001$). Замедление снижения %ФЖЕЛр (p – расчетное значение) у пациентов, получавших этеплирсен, соответствовало задержке на 5,72 года во времени до необходимости подключения респираторной поддержки, 3,31 года до необходимости вентиляции в ночное время и 2,11 года до необходимости использования откашливателя по сравнению с пациентами, которые получали только стандарты терапии [131].

За 36 месяцев лечения средний процент прогнозируемого МПР (%рМПР) снизился на 2,2% (с 91,7% до 89,5%), средний процент прогнозируемого МЕР (%рМЕР) снизился на 5,0% (с 79,3%

до 74,3%), а средний процент прогнозируемой ФЖЕЛ (%рФЖЕЛ) снизился на 9,4% (с 101,3% до 91,9%). Пациенты из группы исторического контроля снизили показания МЕР и МПР примерно 11,5% и отмечено снижение ФЖЕЛ примерно на 14,3%.

Эти результаты свидетельствуют о том, что этеплирсен совместно со стандартами терапии обеспечивает доказательно более длительное сохранение двигательной и дыхательной функции у пациентов с МДД.

3.3.1.3. Пропуск экзона 53

В настоящее время эта категория представлена двумя препаратами – голодирсен (ВИОНДИС® 53, Sarepta Therapeutics, США) и вилтоларсен (ВИЛТЕПСО®, Nippon Shinyaku, Япония). Препараты имеют схожий механизм действия, спектр и количество корректируемых мутаций, отличаются инъекционными дозами и клинической эффективностью [136]. Перечень мутаций, корректируемых голодирсеном и вилтоларсеном, представлен в табл. 8.

3.3.1.3.1. Голодирсен (Виондис®)

Это антисмысловой олигонуклеотид, предназначенный для лечения МДД у пациентов с подтвержденной мутацией типа делеции в гене DMD, которую можно скорректировать посредством пропуска экзона 53, производство компании Sarepta Therapeutics [126]. В декабре 2019 г. препарат одобрен FDA в ускоренном порядке на основании увеличения выработки дистрофина в скелетных мышцах пациентов, получавших голодирсен. Дальнейшее одобрение этого показателя может зависеть от подтверждения клинической пользы в подтверждающих исследованиях. Одобрение генной терапии МДД препаратами для пропусков экзона 53 (Виондис® 53) основано на КИ с участием пациентов с МДД в возрасте от 6 мес. [126]. Рекомендуемые дозы – 30 мг/кг еженедельно, внутривенная инфузия в течение 45–60 мин. Инъекционная форма: раствор 100 мг/2 мл (50 мг/мл) в однодозовом флаконе.

Рекомендуется для лечения МДД пациентам с подтвержденной мутацией типа делеции в гене DMD, которую можно скорректировать посредством пропуска экзона 53, производство компании Sarepta Therapeutics [126], сразу после диагноза.

Рекомендуемые дозы – 30 мг/кг еженедельно, внутривенная инфузия в течение 45–60 мин. Вводить препарат следует внутривенно в течение 35–60 мин через встроенный фильтр 0,2 микрона. Перед введением препарата требуется его разведение в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций с целью получения общего объема от 100 до 150 мл. Инъекционная форма: раствор 100 мг/2 мл (50 мг/мл) в однодозовом флаконе. Хранить при температуре +2° С +8° С, не замораживать, в защищенном от света месте.

Комментарии: одобрение генной терапии МДД препаратами для пропусков экзона 53 (Виондис) основано на клинических испытаниях с участием пациентов с МДД в возрасте от 6 месяцев [126]. Процедура ускоренного одобрения FDA с 2016 г. У всех пациентов было отмечено увеличение пропуска экзона 53, демонстрируя явные доказательства достижения цели при лечении голодирсеном. Первичная биологическая конечная точка исследования была достигнута как статистически значимая: наблюдалось увеличение экспрессии белка дистрофина de novo примерно в 16 раз по сравнению с исходным уровнем. Это было измерено с помощью Вестерн-блоттинг на 48-й неделе со средним значением 1,019% от нормы, диапазон среди пациентов составлял 0,09–4,30%. Белок дистрофин de novo правильно локализовался в саркомере со значительным увеличением среднего изменения PDPF от исходного уровня до 10,471%, что означает среднее увеличение в 13,461 раза [39].

Сроки достижения максимального уровня синтеза дистрофина – 48-я неделя со средним значением 1,019% от нормы, диапазон среди пациентов составлял 0,09–4,30% [39].

Нежелательные явления были легкими и не связанными с приемом голодирсена, прекращения приема по соображениям безопасности не было. Большинство НЯ соответствовали ожидаемым в педиатрической популяции осложнениям или сопутствующим состояниям основного заболевания. Не было выявлено патологии почек или нефротоксичности. Незначительные отклонения в работе сердца, возможно, связанные с голодирсеном, были зарегистрированы у 2 пациентов (тахикардия у 8-летнего пациента на 8-й день и обморок у 13-летнего пациента на 13-й день), но оба были несерьезными, разрешившимися и не привели к прекращению лечения. Эти отклонения могли быть связаны с основным заболеванием. Профиль безопасности голодирсена соответствует профилю безопасности других одобренных ФМО, для пропуска экзонов (этеплирсен и казимерсен) [39].

У 7 из 25 пациентов в этом исследовании введение голодирсена проводили через венозный порт для облегчения бремени еженедельных внутривенных инфузий. У этих пациентов использование порта было успешным, но не повлияло на приверженность к лечению (94% у пациентов с портом против 95% у пациентов без). НЯ,

связанные с портом, как правило, ограничивались болью и гематомами; у одного из 7 пациентов произошло инфицирование порта.

Влияние терапии на амбулаторность пациентов. Лечение голодирсеном, возможно, замедляло потерю амбулаторной функции и помогало сохранять функциональную активность пациентов. Аналогично, меньшая доля пациентов с голодирсеном потеряла способность передвигаться за 3-летний период исследования, чем у пациентов с естественной историей (9% против 26%) [39].

3.3.1.3.2. Вилтоларсен (Вилтенсо®)

Рекомендуется для лечения пациентов с МДД с подтвержденной мутацией типа делеции в гене *DMD*, которую можно скорректировать посредством пропуска экзона 53, разработка компании Nippon Shinyaku [110, 125], назначение сразу после диагноза. Рекомендуемые дозы – 80 мг/кг еженедельно, внутривенная инфузия в течение 45–60 мин [125]. Вилтоларсен следует вводить внутривенно с использованием периферического или центрального венозного катетера. После инфузии необходимо промыть линию внутривенного доступа 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций. Фильтрация препарата не требуется.

Инфузию вилтоларсена следует проводить в течение 60 мин. Не следует смешивать другие лекарства с вилтоларсеном и вводить одновременно другие препараты через одну и ту же линию внутривенного доступа. Вилтоларсен следует смешивать только с 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций. Хранить препарат при температуре +2° С +8° С, не замораживать, хранить в защищенном от света месте.

Если доза вилтоларсена пропущена, ее следует ввести как можно скорее после запланированного приема препарата.

В доклинических исследованиях у животных, получавших препараты из группы антисмысловых олигонуклеотидов, нефротоксичность наблюдалась при назначении доз,кратно превосходящих терапевтические. В клинических исследованиях у пациентов с МДД нефротоксический эффект препарата не наблюдался. Тем не менее, учитывая потенциальную возможную почечную повреждение и ограниченный клинический опыт применения препаратов этой группы, пациентам, получающим какой-либо антисмысловой олигонуклеотид, следует контролировать функцию почек. Для этого следует рассчитывать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по стандартным формулам, основываясь на уровне сывороточного цистатина С. Следует учитывать, что уровень креатинина в крови человека прямо пропорционален мышечной массе. Из-за эффекта потери массы скелетных мышц у больных МДД уровень креатинина у них не может считаться достоверным отражением почечных функций. В связи с этим расчет СКФ на основе креатинина может приводить к

искажению результатов исследования, что, в свою очередь, не позволит выявить снижение функций почек на ранних стадиях у пациентов с первичными нервно-мышечными заболеваниями. Цистатин С в этой ситуации является предпочтительным показателем для более точной оценки СКФ [137, 138].

Таким образом, перед началом применения препаратов антисмысловых олигонуклеотидов всем больным МДД необходимо измерить базовый уровень сывороточного цистатина С с последующей оценкой СКФ. Также, рекомендуется сделать анализ мочи и измерить соотношение белка и креатинина в моче. Для раннего выявления поражения почек целесообразно ориентироваться на степень экскреции микроальбумина с мочой (разовые исследования, расчет соотношения микроальбумина и креатинина в моче, суточная экскреция).

Рекомендуется контролировать состояние почечных функций во время лечения на основе ежеквартального мониторинга сывороточного цистатина С и уровня микроальбуминурии.

Комментарии: вилтолартсен предназначен для связывания с экзоном 53 пре-мРНК дистрофина, что приводит к исключению этого экзона во время сплайсинга мРНК у пациентов с генетическими мутациями, поддающимися пропуску экзона 53. Препарат предназначен для синтеза усеченного белка дистрофина у пациентов с генетическими мутациями, корректируемыми пропуском экзона 53.

Одобрение генной терапии МДД препаратами для пропусков экзона 53 (Вилтесо) основано на клинических испытаниях с участием пациентов с МДД на основе данных о статистически значимом повышении уровня синтеза дистрофина в мышцах пациентов, получивших лечение [125]. С марта 2020 г. вилтолартсен одобрен в Японии, 12 августа 2020 г. зарегистрирован FDA по процедуре ускоренной регистрации [110, 119].

Одобрение генной терапии МДД препаратами для пропуска экзона 53 компании Nippon Shinyaku основано на клинических испытаниях с участием пациентов с МДД в возрасте старше 4 лет [125].

Нежелательные явления: наиболее частые побочные реакции (частота встречаемости $\geq 15\%$ у пациентов) терапии вилтолартсеном – инфекции верхних дыхательных путей, постинъекционные местные реакции, кашель и повышение температуры тела [125].

Цистатин С. По данным 4-летнего КИ для вилтолартсена и 3-летнего КИ для голодирсена лабораторные данные о функции почек (включая цистатин С) не выявили каких-либо клинически значимых изменений. Ни один из участников исследования не прекратил принимать исследуемый препарат из-за возникших во время лечения побочных явлений и во время исследования не произошло ни одного летального исхода [37, 139, 140].

Цистатин С используется как биомаркер функции почек при МДД. Он является ингибитором цистеиновой протеазы, используется в качестве суррогатного показателя СКФ у взрослых и детей. Это негликозилированный основной белок с массой 13,3 кДа, который вырабатывается всеми ядросодержащими клетками, на него не влияют циркадные ритмы, пол или безжировая масса тканей. Уровни цистатина С у пациентов с МДД и контрольной группы не отличаются, несмотря на значительные различия в уровнях креатинина сыворотки. Гидратация не влияет на уровни цистатина С. Прием ГКС также не влияет на уровень цистатина С в сыворотке крови [138].

Если выявляются стойкое повышение уровня цистатина С в сыворотке крови или протеинурия, следует обратиться к детскому нефрологу для дальнейшей оценки состояния почек ребенка.

Микроальбуминурия. Уровень экскреции альбумина с мочой определяется в основном структурной и функциональной целостностью гломерулярного фильтра и величиной внутрикапиллярного клубочкового давления.

У здорового человека с мочой за сутки экскретируется <150 мг белка и <30 мг микроальбумина (69 кДа).

При начальных стадиях поражения клеточных мембран почечного клубочка повышается экскреция микроальбуминов с мочой. Микроальбуминурией (МАУ) принято считать концентрацию микроальбумина в моче от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мг/мл в утренней порции мочи (соотношение микроальбумин/креатинин – 3–300 мг/ммоль). МАУ всегда предшествует протеинурии.

Таким образом, если в ходе наблюдения за пациентом выявляется стойкое повышение уровня цистатина С в сыворотке крови и/или МАУ/протеинурия, следует обратиться к профильному специалисту (нефрологу) для дальнейшей оценки состояния функций почек пациента и решения вопроса о коррекции терапии.

Сроки достижения максимального уровня синтеза дистрофина. В КИ фазы I/II наблюдалось дозозависимое и время-зависимое увеличение экспрессии дистрофина [110, 141]. Средний уровень пропуска экзона при терапии в дозе 80 мг/кг (42,4%) был на 20,6% выше, чем у группы, получающей 40 мг/кг (21,8%). Кроме того, участники обеих когортных групп показали более высокие уровни пропуска экзона на 24-й неделе по сравнению с 12-й неделей лечения. Документированное увеличение уровня дистрофина, измеренное с помощью проверенного Вестерн-блоттинга, было также показано в конце 24-й недели исследовательского лечения всех 16 участников [37].

Влияние терапии на функциональные тесты. Участники открытого КИ, получавшие вилтолартсен, продемонстрировали стабилизацию двигательных функций в течение первых 2 лет лечения и значительное замедление потери

Сводная таблица свойств препаратов для пропуска экзонов 45, 51, 53

Показатели	Голодирсен	Вилтоларсен	Этеплирсен	Казимерсен
Восстановление рамки считывания и синтеза усеченного дистрофина, перевод МДД в МДБ	Да	Да	Да	Да
Статистически значимое повышение уровня дистрофина в мышцах	до 1%	до 6%	до 1%	до 1%
Продление возраста самостоятельной ходьбы	Да	Да	Да	Данных пока нет
Статистически значимые различия результатов тестов на время в долгосрочной перспективе	Да	Да	Да	Данных пока нет
Статистически значимая стабилизация дыхательной функции	Да	В ходе КИ не оценивалась	Да	Данных пока нет

двигательных функций в течение следующих 2 лет, тогда как более существенное снижение наблюдалось в группе сравнения регистра CINRG DNHS за весь 4-летний период наблюдения.

– TTSTAND изменения по сравнению с исходными показателями были статистически значимыми ($p < 0,05$), начиная с 73-й недели (секунды), и оставались значимыми вплоть до 205-й недели, а разница теста TTSTAND (скорость) становилась статистически значимой уже к 37-й неделе и достоверно отличалась от контроля до 205-й недели ($p < 0,05$) [136].

– TTRW – по сравнению с базовым уровнем отмечена стабилизация двигательных функций по результатам данного теста в течение первых 2 лет и значительное замедление потери моторных функций в течение последующих 2 лет у участников КИ, принимавших вилтоларсен, по сравнению с участниками группы сравнения регистра CINRG DNHS. Изменение по сравнению с исходным уровнем (в секундах) было статистически значимым для TTRW в начале 73-й недели ($p = 0,01$) и оставались значимыми до 205-й недели ($p \leq 0,0001$). В отношении показателя скорости TTRW статистически достоверные различия начинались с 37-й недели ($p = 0,01$) и оставались достоверно значимыми до 205-й недели ($p \leq 0,0001$) [136].

– 6MWT и NSAA-тест изначально были включены в список конечных точек КИ позже и, как следствие, контрольная группа сравнения CINRG DNHS не имела достаточных данных по 6MWT и NSAA для адекватного сравнения с исследовательской терапией. Показатели 6MWT и NSAA в течение 4 лет исследования оставались стабильными в группе исследования [136].

Получены результаты сохранения клинической эффективности в функциональных тестах на время в течение первых 2 лет, после чего в течение последующих 2 лет отмечено значительное замедление прогрессирования заболевания у участников, принимавших вилтоларсен. Проспективно собранная контрольная группа сравнения показала более значитель-

ное функциональное снижение в течение всех 4 лет исследования [136, 139]. Большая сохранность двигательной функции по сравнению с контрольной группой, а также благоприятный профиль безопасности были продемонстрированы в самом длительном на сегодняшний день исследовании терапии пропуском экзона 53. Это единственное исследование, в котором лекарственный препарат продемонстрировал выраженную функциональную пользу в течение 4 лет по сравнению с группой исторического контроля. Основываясь на данных об эффективности и безопасности, представленных в отчете этого исследования, вилтоларсен может быть важной частью стратегии лечения пациентов с МДД, у которых есть мутации, поддающиеся терапии путем пропуска экзона 53 [39]. В течение всего периода терапии вилтоларсеном ни один ребенок не потерял способность ходить. Наблюдаемые НЯ, связанные с приемом препарата, имели легкую или умеренную степень тяжести и не потребовали отмены препарата или изменения дозы введения.

Различия в моторных результатах между вилтоларсеном и голодирсеном (еще один препарат для пропуска экзона 53), по имеющимся долгосрочным данным, могут быть связаны со степенью экспрессии дистрофина, так как при приеме вилтоларсена среднее содержание дистрофина в мышцах составляет 6%, а применение голодирсена в течение 48 недель привело к увеличению содержания белка дистрофина до 1% [37, 39].

По результатам КИ в табл. 9 представлены сводные данные о долгосрочных положительных эффектах препаратов для пропуска экзонов 45, 51, 53.

3.3.2. Показания для назначения препаратов для пропуска экзонов

На основании официальной информации из инструкций на препараты:

- мутация типа делеции, поддающаяся коррекции путем пропуска соответствующего экзона (наличие актуального генетического теста);

- возраст – с момента постановки диагноза.

Срок назначения – 12 месяцев, затем продление каждый раз на 12 месяцев.

Возраст – после постановки диагноза.

Критерии для отмены:

Вышеуказанные критерии не соблюдены ИЛИ у пациента выявлена неприемлемая токсичность терапии.

Рекомендации по ведению пациентов, получающих таргетную терапию:

- стабильная доза ГКС-терапии (дефлазакорт/преднизолон) после достижения фазы «плато» в развитии двигательных функций либо в возрасте старше 6 лет;

- регулярная физическая терапия, растяжки и другие стандарты терапии для предупреждения развития контрактур И

- сохранение значимых произвольных двигательных функций (ходьба, использование верхних конечностей, манипулировать предметами, говорить и др.) И

- наличие базовой тестовой документации хотя бы по одному из нижеследующих тестов:

- а. Тест 6-минутной ходьбы (6WMT) или другие функциональные тесты на время (TTSTAND, TTRW);

- б. Тест функции верхних конечностей (PUL, шкала Брука);

- в. Амбулаторная оценка North Star (NSAA);

- г. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) % от прогнозируемого.

Оценка клинической эффективности таргетной терапии – первую оценку рекомендуется проводить через 2 года:

1. Пациент должен продолжать соответствовать вышеуказанным критериям И

2. Пациент продемонстрировал ответ на терапию по сравнению с исходным уровнем до лечения в ≥ 1 из следующего:

- а. Стабильность, улучшение или замедление темпов снижения в 6WMT или других функциональных тестах на время;

- б. Стабильность, улучшение или замедление скорости снижения функций верхних конечностей в тесте PUL, Брука;

- в. Стабильность, улучшение или замедление скорости снижения NSAA;

- г. Стабильность, улучшение или замедление скорости снижения ФЖЕЛ% от ожидаемого;

- д. Улучшение качества жизни И

3. Пациент не испытывал побочных эффектов, ограничивающих лечение (тяжелая реакция гиперчувствительности, нефротоксичность/протеинурия и др.).

Комментарии: для достижения максимальной эффективности препаратов, корректирующих мутации путем пропуска экзонов, детям старше 2 лет рекомендуется назначать и применять их совместно с ГКС, которые в настоящее время являются «золотым стандартом» лечения больных МДД. Стероиды являются медикаментозной базой для всех разрабаты-

ваемых и применяемых генотерапевтических препаратов. Также необходимо использовать в комплексе все остальные стандарты терапии – реабилитацию, витамин D, профилактику и терапию кардиомиопатии и патологии легких, антирезорбтивную терапию [23].

Оценка клинического ответа на терапию по сравнению с исходным уровнем до лечения в вышеуказанных тестах требует отдельной проработки. Для доказательного определения клинических эффектов препаратов для патогенетического лечения МДД необходимо разработать и внедрить протокол наблюдения и оценки клинической эффективности таргетных препаратов для МДД с учетом возраста, функционального исходного состояния больного, данных КИ по времени реализации заявленного уровня синтеза и функциональных изменений пациентов, получающих терапию.

3.3.3. Генотерапия – Деландистроген моксепарвовек-рокл (Элевидис®)

Препарат Элевидис® (delandistrogene moxeparvovect-rol, деландистроген моксепарвовек-рокл) представляет собой рекомбинантный препарат для генной терапии, предназначенный для доставки гена, кодирующего белок микро-дистрофин. Препарат Элевидис® представляет собой вектор на основе нереплицирующегося рекомбинантного аденоассоциированного вируса серотипа rh74 (AAVrh74), содержащий трансген микро-дистрофина под контролем промотора МНСК7. Геном, содержащийся в векторе Элевидис® AAVrh74, не включает в себя вирусных генов и, следовательно, не способен к репликации или реверсии к реплицирующейся форме. Белок микро-дистрофина, экспрессируемый после введения препарата Элевидис®, представляет собой укороченную версию (138 кДа по сравнению с 427 кДа для белка дистрофина, экспрессируемого в нормальных мышечных клетках), который содержит избранные домены дистрофина, экспрессируемого в нормальных мышечных клетках [142].

На момент проведения инфузии препарата Элевидис® средний возраст пациентов в состав- лял 7,08 года (диапазон: от 3 до 20 лет), а средняя масса тела равнялась 25,91 кг (диапазон: от 12,5 до 80,1 кг).

Рекомендации: препарат Элевидис® предназначен только для однократной внутривенной инфузии.

Применение препарата Элевидис® возможно только у пациентов с общим титром связывающих антител к AAVrh74 $<1:400$.

Рекомендованная доза: $1,33 \times 10^{14}$ геномов вектора (гв) на кг массы тела (или 10 мл/кг массы тела). У пациентов с сопутствующими инфекциями лечение откладывают до выздоровления.

Перед инфузией препарата Элевидис® проводят оценку функции печени, количества тромбоцитов и уровня тропонина-I.

Прежде чем начинать курс лечения ГКС, необходимый перед введением препарата Элевидис®, следует учесть статус вакцинации пациента. Пациенты должны, если это возможно, пройти полную вакцинацию в соответствии с действующими рекомендациями по графику вакцинации. Вакцинация должна быть завершена не менее чем за 4 недели до начала лечения ГКС.

Рекомендуется системная терапия ГКС для пациентов до и после инфузии препарата Элевидис®. За один день до инфузии начинают лечение ГКС и продолжают его применение в течение не менее 60 дней. Для пациентов с нарушениями функции печени рекомендуется изменение дозы ГКС. Для пациентов, уже получавших ГКС, постепенно снижают дозу дополнительных ГКС, которые они получают до и после инфузии препарата Элевидис® (до достижения начальной дозы ГКС) в течение 2 недель, либо, при необходимости, в течение более длительного периода времени.

При размораживании в холодильнике флаконы с препаратом Элевидис® стабильны в течение периода до 14 дней в холодильнике (при температуре от 2° С до 8° С) при хранении в вертикальном положении. Замороженные флаконы с препаратом Элевидис® размораживаются приблизительно в течение 2 ч при комнатной температуре (до 25° С) после извлечения из оригинальной упаковки.

Внутривенную инфузию проводят в течение 1–2 ч. Скорость инфузии должна быть менее 10 мл/кг/ч. Для инфузии требуются шприцевая инфузионная помпа, встроенный 0,2-мкм фильтр из полиэфирсульфона, инфузионная система и катетер для внутривенного введения из поливинилхлорида (без содержания ди(2-этигексил)фталата) и полиуретана.

Необходимо проводить мониторинг функции печени перед инфузией препарата Элевидис® и далее еженедельно в течение первых 3 месяцев после инфузии препарата Элевидис®. В КИ повышение показателей печеночных проб (в т.ч. повышение уровня глутамилгамматрансферазы, ЛДГ, АЛТ, АСТ или общего билирубина) обычно отмечалось в течение 8 недель после инфузии Элевидис®, при этом большинство случаев протекало бессимптомно. Случаи разрешились спонтанно или после применения системных ГКС и без клинических последствий в течение 2 месяцев. Случаев печеночной недостаточности зарегистрировано не было.

Мониторинг следует продолжать до нормализации клинических и лабораторных показателей. При подозрении на острое серьезное поражение печени рекомендуется консультация со специалистом [142].

Комментарии: препарат Элевидис® представляет собой суспензию для внутривенной инфузии с номинальной концентрацией $1,33 \times 10^{13}$ гв/мл. Он выпускается в виде индивидуального набора, содержащего от 10 до 70

однодозовых флаконов по 10 мл, причем каждый набор представляет собой единицу дозирования в расчете на массу тела пациента. Перед введением препарата Элевидис® необходимо провести тестирование на присутствие общих связывающих антител к AAVrh74.

Применение препарата Элевидис® возможно только у пациентов с общим титром связывающих антител к AAVrh74 $<1:400$. Зарегистрированный FDA тест для выявления общих связывающих антител к AAVrh74 в настоящее время недоступен. Доступные в настоящее время тесты могут различаться по точности и дизайну.

Применение препарата Элевидис® противопоказано у пациентов с делецией экзона 8 и/или экзона 9 в гене DMD [142, 143].

Пациенты с делециями в гене DMD в экзонах с 1 по 17 и/или экзонах с 59 по 71 могут подвергаться риску возникновения реакции в виде развития тяжелого иммуноопосредованного миозита. Следует рассмотреть возможность дополнительного иммуномодулирующего лечения (иммунодепрессанты [например, ингибиторы кальциневрина] в дополнение к ГКС), если возникают симптомы миозита (например, необъяснимое усиление мышечной боли, болезненность или слабость) [142, 143].

Наблюдались случаи миокардита и повышения уровня тропонина-I. Перед инфузией препарата Элевидис® необходимо проводить мониторинг уровня тропонина-I и далее еженедельно в течение первого месяца после инфузии препарата Элевидис®. Нежелательные реакции, как правило, наблюдались в течение первых 2 недель (тошнота, рвота, тромбоцитопения, повышение температуры тела) или в течение первых 2 месяцев (иммуноопосредованный миозит, повышение показателей печеночных проб). Рвота могла возникать уже в день инфузии. Наиболее частыми нежелательными реакциями в исследованиях (с частотой возникновения $\geq 5\%$) были рвота и тошнота, повышение показателей печеночных проб, высокая температура и тромбоцитопения [142].

Клиническая эффективность. По предварительным результатам КИ 101 четырех пациентов [144, 145], Элевидис® повышал уровень микродистрофина в мышечных волокнах. Биопсия мышц показала высокие уровни микродистрофина, при этом 81,2% мышечных волокон после лечения содержали терапевтический белок. Уровень КФК в крови, маркера повреждения мышц, снижался более чем на 78%. Двигательную функцию измеряли с помощью 4 различных тестов, которые включают время подъема из положения лежа на спине, время подъема на 4 ступени, 100-метровую ходьбу и амбулаторную оценку «Северная звезда» (NSAA). Все 4 мальчика показали лучшие результаты в тестах через 90 дней после лечения по сравнению с исходным уровнем.

Исследование также продемонстрировало, что показатели NSAA у пациентов улучшились на 8,6 балла через 3 года после приема препарата Элевидис® по сравнению с теми, кто участвовал в исследовании естественной истории болезни. Через 4 года после лечения препаратом Элевидис® средний балл NSAA был лучше на 7 баллов. У пациентов внешней контрольной группы наблюдалось ухудшение более чем на 3 балла за аналогичный период времени по мере прогрессирования заболевания. Разница между группами составила более 9 баллов.

Несколько другие результаты были получены в КИ 102 (NCT03769116) [146]. После 12 недель лечения группа, получавшая SRP-9001, достигла среднего уровня экспрессии микродистрофина в 28,1%, тем самым достигнув первичной конечной точки исследования. Что касается функциональной цели, показатели NSAA были значительно выше при сравнении данных через 48 недель с начала исследования у мальчиков, получавших SRP-9001. Однако никакой разницы по сравнению с группой плацебо не наблюдалось. Примечательно, что анализ результатов среди мальчиков в возрасте от 4 до 5 лет (16 участников), также на 48-й неделе, показал статистически значимое увеличение общего балла NSAA у мальчиков, получавших SRP-9001, по сравнению с плацебо. В исследовательской группе общий балл NSAA увеличился на 4,3

балла по сравнению с 1,9 балла в группе плацебо. По мнению производителя, отсутствие значительного улучшения у мальчиков в возрасте от 6 до 7 лет могут объяснить ошибки рандомизации. Исследование достигло нескольких вторичных конечных точек, включая процент микродистрофин-положительных мышечных волокон, количество вирусных копий на клетку и снижение уровня КФК, которая является показателем повреждения мышц.

Ожидается, что КИ 102 продлится до 2026 г. и на данный момент оно остается слепым [146].

4. Дополнительная информация (в т.ч. факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Ранняя диагностика МДД, комплексное использование стандартов терапии и патогенетической терапии позволяют сохранить функциональность детей, предупредить прогрессирование необязательных для МДД инвалидирующих осложнений заболевания, улучшить прогноз и качество жизни пациентов и их семей. Рассматривается вопрос о включении МДД в программы массового скрининга новорожденных и/или скрининга во время диспансеризации в возрасте одного или 3 лет с целью начинать все виды терапии МДД в бессимптомной стадии заболевания.

5. Список литературы

1. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера. Клинические рекомендации. М., 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/773_1.
2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. [published correction appears in Lancet Neurol. 2018 Apr 4]. Lancet Neurol. 2018; 17 (3): 251–267. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
3. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol. 2018; 17 (4): 347–361. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5.
4. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. Lancet Neurol. 2018; 17 (5): 445–455. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7.
5. Ferlini A, Neri M, Gualandi F. The medical genetics of dystrophinopathies: molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice. Neuromuscul Disord. 2013; 23 (1): 4–14. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.09.002.
6. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. Physiol. Rev. 2002; 82 (2): 291–329. DOI: 10.1152/physrev.00028.2001.
7. 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 Mar 1; 8 (1): 4058. Sci. Rep. 2017; 7 (1): 12575. DOI: 10.1038/s41598-017-12981-5.
8. Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S, et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. [published correction appears in Pediatrics. 2015 May; 135 (5): 945]. Pediatrics. 2015; 135 (3): 513–521. DOI: 10.1542/peds.2014-2044.
9. 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; 24 (6): 482–491. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.03.008.
10. 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; 21 (10): 1049–1053. DOI: 10.1038/ejhg.2012.301.
11. Fayssoil A, Abasse S, Silverston K. Cardiac Involvement Classification and Therapeutic Management in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. J. Neuromuscul Dis. 2017; 4 (1): 17–23. DOI: 10.3233/JND-160194.
12. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, et al. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017; 136 (13): e200–e231. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000526.
13. Грознова О.С., Влодавец Д.В., Артемьева С.Б. Поражение сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна: особенности диагностики, наблюдения и лечения. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2020; 99 (3): 95–102. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-95-102.
14. Chieffo DPR, Moriconi F, Pane M, et al. A Longitudinal Follow-Up Study of Intellectual Function in Duchenne Muscular Dystrophy over Age: Is It Really Stable? J. Clin. Med. 2023; 12: 403. <https://doi.org/10.3390/jcm12020403>.
15. 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.
16. Гремякова Т.А., Суслов В.М., Сакбаева Г.Е., Степанов А.А. Витамин D в профилактике и терапии коморбидных состояний при мышечной дистрофии Дюшенна.

Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2021; 2 (1): 38–50. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-1-38-50>.

17. McDonald DG, Kinali M, Gallagher AC, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2002; 44 (10): 695–698. DOI: 10.1017/s0012162201002778.

18. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr. Orthop.* 2000; 20 (1): 71–74. PMID: 10641693.

19. Song TJ, Lee KA, Kang SW, et al. Three cases of manifesting female carriers in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Yonsei Med. J.* 2011; 52 (1): 192–195. DOI: 10.3349/ymj.2011.52.1.192.

20. Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Пак Л.А. и др. Дифференциальный диагноз мышечной дистрофии Дюшенна. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна.* 2021; 2 (3): 159–166. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-3-159-166>.

21. Barohn RJ, Dimachkie MM, Jackson CE. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. *Neurol. Clin.* 2014 Aug; 32 (3): 569–593, vii. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.008. PMID: 25037080. PMCID: PMC4233647.

22. Gremiakova TA, Gremiakova OI, Sakbaeva GE, 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.

23. 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.

24. 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. PMID: 22451200.

25. 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; 21 (10): 1049–1053. DOI: 10.1038/ejhg.2012.301.

26. Kim EY, Lee JW, Suh MR, et al. Correlation of Serum Creatine Kinase Level With Pulmonary Function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Ann. Rehabil. Med.* 2017 Apr; 41 (2): 306–312. DOI: 10.5535/arm.2017.41.2.306. PMID: 28503465. PMCID: PMC5426263.

27. Park S, Maloney B, Caggana M, Tavakoli NP. Creatine kinase-MM concentration in dried blood spots from newborns and implications for newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2022 Jun; 65 (6): 652–658. DOI: 10.1002/mus.27533. PMID: 35307847. PMCID: PMC9322420.

28. Parad RB, Sheldon Y, Bhattacharjee A. Implementation of Hospital-Based Supplemental Duchenne Muscular Dystrophy Newborn Screening (sDMNBS): A Pathway to Broadening Adoption. *Int. J. Neonatal Screen.* 2021 Nov 15; 7 (4): 77. DOI: 10.3390/ijns7040077. PMID: 34842620. PMCID: PMC8629008.

29. Moat SJ, Korpimäki T, Furu P, et al. Characterization of a Blood Spot Creatine Kinase Skeletal Muscle Isoform Immunoassay for High-Throughput Newborn Screening of Duchenne Muscular Dystrophy. *Clin. Chem.* 2017 Apr; 63 (4): 908–914. DOI: 10.1373/clinchem.2016.268425. PMID: 28209627.

30. <https://www.perkinelmer.com/product/genetic-screening-processor-2021-2021-0010>, <https://www.youtube.com/watch?v=2W2A85ukDg>.

31. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-first-test-aid-newborn-screening-duchenne-muscular-dystrophy#:~:text=FDA%20authorizes%20first%20test%20to%20aid%20in%20newborn%20screening%20for%20Duchenne%20Muscular%20Dystrophy,-Share&text=Today%2C%20the%20U.S.%20Food%20and,progressive%20muscle%20deterioration%20and%20weakness>.

32. Никитин С.С. Бессимптомная гиперкреатинкиназемия в клинике нервно-мышечных болезней. *Неврологический журнал.* 2015; 20 (5): 26–33. DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-5-26-33, Corpus ID: 74481654.

33. 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.

34. Ricci G, Bello L, Torri F, et al. Therapeutic opportunities and clinical outcome measures in Duchenne muscular dystrophy. *Neurol. Sci.* 2022 May 24; 1–9. PMID: 35608735. DOI: 10.1007/s10072-022-06085-w.

35. Frank DE, Schnell FJ, 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.

36. Mercuri E, Muntoni F, Osorio ANJ, 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): 341–360. PMID: 31997646. PMCID: PMC7610147. DOI: 10.2217/ce-2019-0171.

37. Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (8): 982–991. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264.

38. Campbell C, Barohn RJ, Bertini E. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J. Comp. Eff. Res.* 2020; 9 (14): 973–984. DOI: 10.2217/ce-2020-0095.

39. 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.

40. Rivera SR, Jhamb SK, Abdel-Hamid HZ, et al. Medical management of muscle weakness in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One.* 2020; 15 (10): e0240687. DOI: 10.1371/journal.pone.0240687.

41. Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, et al. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Neurol.* 2016; 79 (2): 257–271. DOI: 10.1002/ana.24555.

42. Waldrop MA, Flanigan KM. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Curr. Opin. Neurol.* 2019; 32 (5): 722–727. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000739. PMID: 31343429.

43. Гремякова Т.А., Артемьева С.Б., Вашакмадзе Н.Д. и др. Основополагающее значение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» в комплексной оценке состояния пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. *Нервно-мышечные болезни.* 2022; 12 (2): 10–18. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18>.

44. Manzur AY, 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.

45. Moxley RT 3rd, Ashwal S, Pandya S, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2005; 64 (1): 13–20. DOI: 10.1212/01.WNL.0000148485.00049.B7.

46. Gloss D, Moxley RT 3rd, 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): 465–472. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002337.

47. Deconinck N, Goemans N. Management of Neuro-muscular Disorders in Children: A Multidisciplinary Approach to Management. Mac Keith Press. 1st ed. July 2019: 166–187. ISBN: 9781911612087.

48. 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; 9 (3): 177–189. DOI: 10.2217/ce-2019-0170.

49. Zhang S, Qin D, Wu L, et al. Genotype characterization and delayed loss of ambulation by glucocorticoids in a large cohort of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Orphanet J. Rare Dis.* 2021; 16: 188. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01837-x>.

50. Ferizovic N, Summers J, Ortiz de Za'rate 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.

51. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, et al. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 5: CD003725. PMID: 27149418. PMCID: PMC8580515. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub4.

52. Henricson EK, Abrisch RT, Cnaan 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. PMID: 23649481. PMCID: PMC4103170. DOI: 10.1002/mus.23808.
53. 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): 948–954. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.008.
54. Angelini C, Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* 2012; 31 (1): 9–15. PMCID: PMC3440806. PMID: 22655511.
55. Gloss D, Moxley RT, 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* Feb 2016; 86 (5): 465–472. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002337.
56. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul. Disord.* 2006; 16 (4): 249–255. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.01.010.
57. McDonald CM, 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. PMID: 31599456. PMCID: PMC6973289. DOI: 10.1002/mus.26736.
58. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, 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): 343–356. DOI: 10.1002/mus.23902.
59. Bello L, Gordish-Dressman H, Morgenroth LP, et al. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology*. 2015; 85 (12): 1048–1055. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001950.
60. McDonald CM, Gordish-Dressman H, Henricson EK, et al. Longitudinal pulmonary function testing outcome measures in Duchenne muscular dystrophy: Long-term natural history with and without glucocorticoids. *Neuromuscular Disorders*. 2018; 28 (11): 897–909. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.07.004>.
61. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study—a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: design of protocol and the methods used. *Muscle Nerve*. 2013; 48 (1): 32–54. DOI: 10.1002/mus.23807.
62. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2018; 391 (10119): 451–461. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32160-8.
63. Biggar WD, Skalsky A, McDonald CM. Comparing Deflazacort and Prednisone in Duchenne Muscular Dystrophy. *J. Neuromuscul Dis.* 2022; 9 (4): 463–476. DOI: 10.3233/JND-210776. PMID: 35723111. PMCID: PMC9398085.
64. Bach JR, Martinez D, Saulat B. Duchenne muscular dystrophy: the effect of glucocorticoids on ventilator use and ambulation. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2010; 89 (8): 620–624. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181e72207.
65. Archer JE, Gardner AC, Roper HP, et al. Duchenne muscular dystrophy: the management of scoliosis. *J. Spine Surg.* 2016; 2 (3): 185–194. DOI: 10.21037/jss.2016.08.05.
66. Alman BA, Raza SN, Biggar WD. Steroid treatment and the development of scoliosis in males with duchenne muscular dystrophy. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2004; 86 (3): 519–524. DOI: 10.2106/00004623-200403000-00009.
67. Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, et al. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013; 95 (12): 1057–1061. DOI: 10.2106/JBJS.L.01577.
68. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2000; 23 (9): 1344–1347. DOI: 10.1002/1097-4598(200009)23:9<1344::aid-mus4>3.0.co;2-f.
69. Moxley RT 3rd, Pandya S, Ciafaloni E, et al. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: implications for management. *J. Child Neurol.* 2010; 25 (9): 1116–1129. DOI: 10.1177/0883073810371004.
70. Palmieri GM, Bertorini TE, Griffin JW, et al. Assessment of whole body composition with dual energy x-ray absorptiometry in Duchenne muscular dystrophy: correlation of lean body mass with muscle function. *Muscle Nerve*. 1996; 19 (6): 777–779. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199606)19:6<777::AID-MUS15>3.0.CO;2-I.
71. Roberto R, Fritz A, Hagar Y, et al. The natural history of cardiac and pulmonary function decline in patients with duchenne muscular dystrophy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011; 36 (15): E1009–E1017. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181fea1ed.
72. Quattrocelli M, Zelikovich AS, Jiang Z, et al. Pulsed glucocorticoids enhance dystrophic muscle performance through epigenetic-metabolic reprogramming. *JCI Insight*. 2019; 4 (24): e132402. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.132402>.
73. Quattrocelli M, Zelikovich AS, Salamone IM, et al. Mechanisms and Clinical Applications of Glucocorticoid Steroids in Muscular Dystrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2021; 8: 39–52. DOI: 10.3233/JND-200556.
74. Highlights of prescribing information. These highlights do not include all the information needed to use AGAMREE® safely and effectively. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215239s000lbl.pdf.
75. Heier CR, Damsker JM, Yu Q et al. VBP15, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5: 1569–1585. DOI: 10.1002/emmm.201302621.
76. Гремякова Т.А., Савва Н.Н. Мышечная дистрофия Дюшенна – молекулярный патогенез и противовоспалительная фармакотерапия ингибиторами NF- κ B. *Pallium*. 2019; 2: 2–9. <https://palliativemed.sechenov.ru/upload/iblock/ec8/h262lxxlz6oh8jy6fcjpd358dnmcusip.pdf>.
77. Huizenga NA, Koper JW, de Lange P, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increase sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 144–151. DOI: 10.1210/jcem.83.1.4490.
78. Bonifati DM, Witchel SF, Ermani M, et al. The glucocorticoid receptor N363S polymorphism and steroid response in Duchenne dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006; 77: 1177–1179. DOI: 10.1136/jnnp.2005.078345.
79. De Bosscher K, Beck IM, Haegeman G. Classic glucocorticoids versus non-steroidal glucocorticoid receptor modulators: Survival of the fittest regulator of the immune system? *Brain Behav. Immun.* 2010; 7: 1035–1042. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.06.010>.
80. Sreetama SC, Chandra G, Van der Meulen JH, et al. Membrane stabilization by modified steroid offers a potential therapy for muscular dystrophy due to dysferlin deficit. *Mol. Ther.* 2018 Sep 5; 26 (9): 2231–2242. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.07.021> pii: S1525–0016 (18) 30368 X. PMID: 30166241.
81. Hoffman EP, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, et al.; Cooperative International Neuromuscular Research Group. Vamorolone trial in Duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function. *Neurology*. 2019 Sep 24; 93 (13): e1312–e1323. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008168. PMID: 31451516. PMCID: PMC7011869.
82. Mah JK, Clemens PR, Guglieri M, et al. Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy: A 30-Month Nonrandomized Controlled Open-Label Extension Trial. *JAMA Netw. Open.* 2022; 5 (1): e2144178. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.44178.
83. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*. 2010; 340: b5664. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5664>.
84. Alshaiikh N, Brunklaus A, Davis T, et al. Vitamin D in corticosteroid-naïve and corticosteroid-treated Duchenne muscular dystrophy: what dose achieves optimal 25(OH) vitamin D levels? *Arch. Dis. Child.* 2016; 101 (10): 957–961. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308825.
85. Shymanskyi I, Lisakovska O, Mazanova A, et al. Vitamin D3 Modulates impaired crosstalk Between ranK and glucocorticoid receptor signaling in Bone Marrow cells after chronic Prednisolone administration. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018; 7 (9): 303. DOI: 10.3389/fendo.2018.00303.
86. Wang RT, Silverstein Fadlon CA, Ulm JW, et al. Online self-report data for Duchenne muscular dystrophy confirms natural history and can be used to assess for therapeutic benefits. *PLoS Curr.* 2014; (6): 6. <https://doi.org/10.1371/currents.md.e1e8f2be7c949f9ffe81ec6fca1cce6a>.

87. Ward LM, Konji V, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos. Int.* 2016; 27: 2147–2179. DOI: 10.1007/s00198-016-3515-9.
88. Bachrach LK. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014; 21: 454–460. DOI: 10.1097/MED.000000000000106.
89. Simm PJ, Johannesen J, Briody J, et al. Zoledronic acid improves bone mineral density, reduces bone turnover and improves skeletal architecture over 2 years of treatment in children with secondary osteoporosis. *Bone.* 2011; 49: 939–943. DOI: 10.1016/j.bone.2011.07.031.
90. Sbrocchi AM, 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 (11): 2703–2711. DOI: 10.1007/s00198-012-1911-3. PMID: 22297733.
91. Ma J, McMillan HJ, Karaguzel G, et al. The time to and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos. Int.* 2017; 28: 597–608. DOI: 10.1007/s00198-016-3774-5.
92. Gordon KE, Dooley JM, Sheppard KM, et al. Impact of bisphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics.* 2011; 127: e353–358. DOI: 10.1542/peds.2010-1666. PMID: 21242224.
93. Marrani E, Giani T, Simonini G, Cimaz R. Pediatric Osteoporosis: Diagnosis and Treatment Considerations. *Drugs.* 2017; 77 (6): 679–695. DOI: 10.1007/s40265-017-0715-3.
94. Galindo-Valera R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2020 Feb 24; 18 (1): 20. DOI: 10.1186/s12969-020-0411-9. PMID: 32093703. PMCID: PMC7041118.
95. Пузгарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D в профилактике и лечении остеопороза – новый взгляд на известную проблему. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2019; 10 (II): 102–106.
96. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J. Bone Miner. Res.* 2005; 20 (5): 758–763. PubMed: 15824848.
97. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, et al. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J. Pediatr.* 2006; 149 (2): 174–179. PubMed: 16887429.
98. Aström E, Jorulf H, Söderhäll S. Intravenous pamidronate treatment of infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch. Dis. Child.* 2007; 92 (4): 332–338. DOI: 10.1136/adc.2006.096552.
99. Vuorimies I, Toiviainen-Salo S, Hero M, Mäkitie O. Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Horm. Res. Paediatr.* 2011; 75 (5): 346–353. DOI: 10.1159/000323368.
100. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos. Int.* 2012; 23: 2479–2487. DOI: 10.1007/s00198-011-1868-7.
101. 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: 54–58. DOI: 10.1016/j.bone.2012.03.026. PMID: 22487299.
102. Srivastava T, Dai H, Haney CJ. Serum 25-hydroxyvitamin D level and acute-phase reaction following initial intravenous bisphosphonate. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26: 437–438. PMID: 21254232. DOI: 10.1002/jbmr.290.
103. Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1503–1504. PMID: 12686715. DOI: 10.1056/NEJM200304103481521.
104. 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: 447–454. DOI: 10.1359/jbmr.09. PMID: 20200999.
105. Weber DR, Hadjiyannakis S, McMillan HJ, et al. Obesity and endocrine management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics.* 2018; 142 (Suppl. 2): S43–S52. DOI: 10.1542/peds.2018-0333F.
106. Hokugo A, Christensen R, Chung EM, et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25: 1337–1349. DOI: 10.1002/jbmr.23. PMID: 20200938. PMCID: PMC3153137.
107. Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? *Ann. Med.* 2005; 37 (4): 295–302. DOI: 10.1080/07853890510007386.
108. Biggin A, Zheng L, Briody JN, et al. The long-term effects of switching from active intravenous bisphosphonate treatment to low-dose maintenance therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Horm. Res. Paediatr.* 2015; 83 (3): 183–189. DOI: 10.1159/000369582.
109. Ward LM, Hadjiyannakis S, McMillan HJ, et al. Bone Health and Osteoporosis Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics.* 2018 Oct; 142 (Suppl. 2): S34–S42. DOI: 10.1542/peds.2018-0333E. PMID: 30275247. PMCID: PMC6442478.
110. Roshmi RR, Yokota T. Pharmacological Profile of Viltolarsen for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: A Japanese Experience. *Clin. Pharmacol.* 2021 Dec 16; 13: 235–242. DOI: 10.2147/CPAA.S288842. PMID: 34938127. PMCID: PMC8688746.
111. 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.
112. Mackenzie SJ, Nicolau S, Connolly AM, Mendell JR. Therapeutic Approaches for Duchenne Muscular Dystrophy: Old and New. *Seminars in Pediatric Neurology.* 2021 Apr; 37: 100877. DOI: 10.1016/j.spen.2021.100877. PMID: 33892842.
113. Schneider AE, Aartsma-Rus A. Developments in reading frame restoring therapy approaches for Duchenne muscular dystrophy. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2021 Mar; 21 (3): 343–359. DOI: 10.1080/14712598.2021.1832462. PMID: 33074029.
114. Deng J, Zhang J, Shi K, Liu Z. Drug development progress in duchenne muscular dystrophy. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 950651. DOI: 10.3389/fphar.2022.950651.
115. Happei Mbakam C, Lamothe G, Tremblay JP. Therapeutic Strategies for Dystrophin Replacement in Duchenne Muscular Dystrophy. *Front. Med.* 2022; 9: 859930. DOI: 10.3389/fmed.2022.859930.
116. Aartsma-Rus A, Corey DR. The 10th oligonucleotide therapy approved: golodirsen for Duchenne muscular dystrophy. *Nucleic Acid Ther.* 2020; 30 (2): 67–70. DOI: 10.1089/nat.2020.0845.
117. Casimersen (Amondys 45) for Duchenne muscular dystrophy. *Med. Lett. Drugs Ther.* 2021; 63 (1627): e104–e105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34181634>. Accessed November 15, 2021.
118. Shirley M. Casimersen: first approval. *Drugs.* 2021; 81 (7): 875–879. DOI: 10.1007/s40265-021-01512-2.
119. Roshmi RR, Yokota T. Viltolarsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drugs Today.* 2019; 55 (10): 627. DOI: 10.1358/dot.2019.55.10.3045038.
120. Dhillon S. Viltolarsen: first approval. *Drugs.* 2020; 80 (10): 1027–1031. DOI: 10.1007/s40265-020-01339-3.
121. Lim KR, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsin in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017; 11: 533–545. DOI: 10.2147/DDDT.S97635.
122. McNally EM, Wyatt EJ. Mutation-Based Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy: Antisense Treatment Arrives in the Clinic. *Circulation.* 2017 Sep 12; 136 (11): 979–981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028382. PMID: 28893959. PMCID: PMC5657589.
123. Highlights of prescribing information. Amondys 45 (casimersen) injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/2130261bl.pdf.
124. Highlights of prescribing information. Exondys 51 safely and effectively. <https://www.exondys51.com/sites/default/files/2023-06/EXONDYS51PI.pdf>.
125. Highlights of prescribing information viltolarsen. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212154s0001bl.pdf.
126. Highlights of prescribing information. vyondys 53 (golodirsen) injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/211970s0021bl.pdf.
127. Wagner KR, Kuntz NL, Koenig E, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration trial. *Muscle Nerve.* 2021 Sep; 64 (3): 285–292. DOI: 10.1002/mus.27347. PMID: 34105177. PMCID: PMC9290993.
128. <https://cureduchenne.org/wp-content/uploads/>

2016/11/Duchenne-Population-Potentially-Amenable-to-Exon-Skipping-11.10.16.pdf.

129. Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, et al.; Eteplirsens Study Group and Telethon Foundation DMD Italian Network. Longitudinal effect of eteplirsens versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Neurol.* 2016 Feb; 79 (2): 257–271. DOI: 10.1002/ana.24555. PMID: 26573217. PMCID: PMC5064753.

130. Mercuri E, Seferian AM, Servais L, et al.; 4658-102 Study Group. Safety, tolerability and pharmacokinetics of eteplirsens in young boys aged 6-48 months with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 51 skipping. *Neuromuscul. Disord.* 2023 Jun; 33 (6): 476–483. DOI: 10.1016/j.nmd.2023.03.008. PMID: 37207382.

131. Iff J, Gerrits C, Zhong Y, et al.; CINRG-DNHS Investigators. Delays in pulmonary decline in eteplirsens-treated patients with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2022 Sep; 66 (3): 262–269. DOI: 10.1002/mus.27662. PMID: 35715998.

132. Syed YY. Eteplirsens: first global approval. *Drugs.* 2016; 76 (17): 1699–1704. DOI: 10.1007/s40265-016-0657-1.

133. Charleston JS, Schnell FJ, Dworzak J, et al. Eteplirsens treatment for Duchenne muscular dystrophy: Exon skipping and dystrophin production. *Neurology.* 2018 Jun 12; 90 (24): e2146–e2154. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005680. Erratum in: *Neurology.* 2018 Sep 25; 91 (13): 637. PMID: 29752304.

134. CHMP assessment report. Exondys. 20 September 2018. EMA/691796/2018. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/exondys-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf.

135. Mitelman O, Abdel-Hamid HZ, Byrne BJ, et al.; investigators from the LNMRC Natural History study; McDonald CM; investigators from the CINRG Duchenne National History Study; Mercuri E; investigators from The DMD Italian Group; Mendell JR. A Combined Prospective and Retrospective Comparison of Long-Term Functional Outcomes Suggests Delayed Loss of Ambulation and Pulmonary Decline with Long-Term Eteplirsens Treatment. *J. Neuromuscul. Dis.* 2022; 9 (1): 39–52. DOI: 10.3233/JND-210665. PMID: 34420980. PMCID: PMC8842766.

136. Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, et al.; CINRG DNHS Investigators; Hoffman EP. Efficacy and Safety of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: Results From the Phase 2, Open-Label, 4-Year Extension Study. *J. Neuromuscul. Dis.* 2023; 10 (3): 439–447. DOI: 10.3233/JND-221656. PMID: 37005891. PMCID: PMC10200237.

137. Aldenbratt A, Lindberg C, Johannesson E, et al. Estimation of kidney function in patients with primary neuromuscular diseases: is serum cystatin C a better marker of kidney function than creatinine? *J. Nephrol.* 2022 Mar; 35 (2): 493–503. DOI: 10.1007/s40620-021-01122-x. PMID: 34351595. PMCID: PMC8926948.

138. Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, et al.; CINRG DNHS Investigators; Hoffman EP. Efficacy and Safety of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: Results From the Phase 2, Open-Label, 4-Year Extension Study. *J. Neuromuscul. Dis.* 2023; 10 (3): 439–447. DOI: 10.3233/JND-221656. PMID: 37005891. PMCID: PMC10200237.

139. Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, et al.; CINRG DNHS Investigators; Hoffman EP. Long-Term Functional Efficacy and Safety of Viltolarsen in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J. Neuromuscul. Dis.* 2022; 9 (4): 493–501. DOI: 10.3233/JND-220811. PMID: 35634851. PMCID: PMC9398057.

140. Viollet L, Gailley S, Thornton DJ, et al. Utility of cystatin C to monitor renal function in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2009 Sep; 40 (3): 438–442. DOI: 10.1002/mus.21420. PMID: 19623638. PMCID: PMC2740988.

141. Komaki H, Takeshima Y, Matsumura T, et al. Viltolarsen in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients: a Phase 1/2 study. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020; 7 (12): 2393–2408. DOI: 10.1002/acn3.51235.

142. Highlights of prescribing information. *elevi*dis. <https://www.fda.gov/media/169679/download>.

143. Bönnemann CG, Belluscio BA, Braun S, et al. Dystrophin Immunity after Gene Therapy for Duchenne's Muscular Dystrophy. *N. Engl. J. Med.* 2023 Jun 15; 388 (24): 2294–2296. DOI: 10.1056/NEJMc2212912. PMID: 37314712.

144. DMD Boys Experience Biological, Functional Gains in SRP-9001 Study. <https://muscardystrophynews.com/news/dmd-boys-experienced-biological-functional-gains-in-srp-9001-trial>.

145. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman KJ, et al. Phase 1/2a trial of delandistrogene moxeparvovec in patients with DMD: 4-year update JR P.134a. WMS 27: Halifax, Canada 11–15 October 2022. <https://www.worldmusclesociety.org/m/events/view/wms-27-halifax-canada-11-15-october-2022>.

146. Zaidman C, Shieh PB, Proud C, et al. Integrated analyses of data from clinical trials of delandistrogene moxeparvovec in DMD. P.128. WMS 27: Halifax, Canada 11–15 October 2022. <https://www.worldmusclesociety.org/m/events/view/wms-27-halifax-canada-11-15-october-2022>.

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру методических рекомендаций

Координатор рабочей группы:

Гремякова Татьяна Андреевна – д.м.н., начальник детского высокотехнологичного нейромышечного центра ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, президент Благотворительного фонда «Гордей», член Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи, Союза педиатров России, World Duchenne Organization, член международного консультативного совета пациентских сообществ МДД, г. Москва

Члены рабочей группы:

1. *Анисимова Инга Вадимовна* – к.м.н., врач-генетик ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, член Ассоциации медицинских генетиков, г. Москва

2. *Артемяева Светлана Брониславовна* – к.м.н., невролог, зав. отделением психоневрологии и эпилептологии ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

3. *Байбарина Елена Николаевна* – д.м.н., профессор, неонатолог, главный научный сотрудник ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова МЗ РФ, член правления фонда «Круг Добра», г. Москва

4. *Баранов Александр Александрович* – д.м.н., профессор, академик РАН, почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр МЗ РФ, г. Москва

5. *Белоусова Елена Дмитриевна* – д.м.н., профессор, невролог, зав. отделом психоневрологии и эпилептологии ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

6. *Бржезинская Любовь Борисовна* – к.м.н., врач детский эндокринолог, научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней детей ФГАУ Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей МЗ РФ, г. Москва

7. *Бутрий Сергей Александрович* – врач-педиатр, главный врач детской клиники «Рассвет», г. Москва

8. *Варнахина Ольга Александровна* – детский кардиолог отделения педиатрии ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ, г. Москва

9. *Вашакмадзе Нато Джумберовна* – д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

10. *Вдовенко Ирина Юрьевна* – детский невролог отделения детской психоневрологии ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ, г. Москва

11. *Владимирова Надежда Николаевна* – к.м.н., заместитель главного врача по терапии ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ, доцент кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Москва

12. *Влодавец Дмитрий Владимирович* – к.м.н., невролог, старший научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

13. *Гнетецкая Валентина Анатольевна* – главный внештатный специалист по генетике ГК «Мать и дитя», г. Москва

14. *Гремякова Ольга Ивановна* – учредитель фонда «Гордей», член экспертного Совета фонда «Круг Добра», г. Москва

15. *Грознова Ольга Сергеевна* – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

16. *Гузева Валентина Ивановна* – д.м.н., профессор, невролог, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, член-корр. Российской Академии Естествознания, Главный внештатный детский специалист по неврологии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

17. *Гусакова Елена Викторовна* – д.м.н., профессор, зав. кафедрой реабилитологии ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, г. Москва

18. *Дадали Елена Леонидовна* – д.м.н., профессор, зав. научно-консультативным отделом ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, член Российского общества медицинских генетиков, член Ассоциации медицинских генетиков, г. Москва

19. *Дворникова Тамара Александровна* – зав. детским оториноларингологическим отделением ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой», УДП РФ, г. Москва

20. *Журкова Наталия Вячеславовна* – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков, г. Москва

21. *Захарова Екатерина Юрьевна* – д.м.н., профессор, зав. лабораторией наследственных болезней обмена веществ, зав. лабораторией селективного скрининга ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, г. Москва

22. *Зинина Елена Витальевна* – младший научный сотрудник (лаборатория ДНК-диагностики) ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, г. Москва

23. *Ижевская Вера Леонидовна* – д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, председатель Российского общества медицинских генетиков, г. Москва

24. *Карпачева Наталья Геннадьевна* – детский невролог отделения детской психоневрологии ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ, г. Москва

25. *Кузенкова Людмила Михайловна* — д.м.н., профессор, начальник Центра детской психоневрологии, зав. отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей МЗ РФ, член Ассоциации медицинских генетиков, г. Москва

26. *Куцев Сергей Иванович* — д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, главный внештатный специалист по медицинской генетике МЗ РФ, президент Ассоциации медицинских генетиков России, г. Москва

27. *Лаврова Алла Евгеньевна* — д.м.н., главный научный сотрудник ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ Институт педиатрии, г. Нижний Новгород

28. *Лисейчева Елена Александровна* — детский пульмонолог, Клиника «Чайка», г. Москва

29. *Михайлова Светлана Витальевна* — д.м.н., зав. отделением медицинской генетики филиала ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, г. Москва

30. *Назаренко Людмила Павловна* — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск

31. *Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна* — д.м.н., профессор, акад. РАН, президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине МЗ РФ, г. Москва

32. *Никитин Сергей Сергеевич* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой генетики нервных болезней ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, г. Москва

33. *Паунова Светлана Стояновна* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии им. акад. М.Я. Студеникина ФУВ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

34. *Печатникова Наталья Леонидовна* — к.м.н., руководитель Центра орфанных и других редких заболеваний ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», г. Москва

35. *Подклетнова Татьяна Владимировна* — к.м.н., невролог, старший научный сотрудник лаборатории нервных болезней ФГАУ Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей МЗ РФ, г. Москва

36. *Полевиченко Елена Владимировна* — д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, главный внештатный детский специалист по паллиативной медицинской помощи МЗ РФ, член Правления Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи, г. Москва

37. *Поляков Александр Владимирович* — д.б.н., профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией ДНК диагностики ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, г. Москва

38. *Разозин Антон Константинович* — к.м.н., врач-эндокринолог, зав. эндокринологическим отделением ФГБУ

Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ, г. Москва

39. *Романенко Евгения Викторовна* — главный врач хосписа «Дом с маяком для молодых взрослых», г. Москва

40. *Руденко Дмитрий Игоревич* — д.м.н., профессор, зам. главного врача СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский Медицинский Университет им. И.П. Павлова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

41. *Румянцев Александр Григорьевич* — член Комитета Государственной Думы РФ по охране здоровья, председатель Экспертного совета ГД по орфанным заболеваниям, Председатель экспертного Совета Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра», д.м.н., профессор, акад. РАН, президент ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, г. Москва

42. *Сакбаева Гульжан Ержановна* — зав. отделением детской неврологии ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ, г. Москва

43. *Сапего Елена Юрьевна* — заведующая Областным центром ПМП детям «Детский хоспис» ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», главный внештатный детский специалист МЗ РФ по ПМП в Уральском федеральном округе, г. Екатеринбург

44. *Смирнова Наталья Сергеевна* — юрист, член «Национального Совета экспертов по редким заболеваниям», член экспертного совета ГД РФ по охране здоровья по редким (орфанным) заболеваниям, г. Москва

45. *Смирнова Ольга Яковлевна* — врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, член Союза педиатров России, г. Москва

46. *Степанов Андрей Алексеевич* — д.м.н., профессор, главный детский внештатный специалист УДП РФ, зам. глав. врача по педиатрии ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ, главный детский внештатный специалист УДП РФ, врач-педиатр высшей категории, профессор кафедры факультетской педиатрии ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

47. *Суслов Василий Михайлович* — к.м.н., доц. кафедры реабилитологии ФП и ДПО, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

48. *Тозлиян Елена Васильевна* — к.м.н., врач-детский эндокринолог ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

49. *Цветкова Евгения Михайловна* — начальник реабилитационного центра ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ, г. Москва

50. *Шаховская Надежда Ивановна* — к.м.н., зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ Московской области «Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики», заслуженный работник здравоохранения МО, г. Москва

51. *Шрёдер Екатерина Владимировна* — врач-детский эндокринолог педиатрического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, г. Москва

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.

Gremyakova T.A.  0000-0001-7317-3971
 Anisimova I.V.  0000-0003-2667-9042
 Artemyeva S.B.  0000-0002-8876-7462
 Baybarina E.N.  0000-0002-6262-3559
 Baranov A.A.  0000-0003-3987-8112
 Belousova E.D.  0000-0003-3594-6974
 Brzhezinskaya L.B.  0000-0003-2136-6426
 Butry S.A.  0009-0002-0539-4638
 Varnakhina O.A.  0009-0004-1001-8236
 Vashakmadze N.D.  0000-0001-8320-2027
 Vdovenko I.Y.  0009-0003-3506-7379
 Vladimirova N.N.  0000-0002-8929-3748
 Vlodavets D.V.  0000-0003-2635-2752
 Gnetetskaya V.A.  0009-0005-8746-731X
 Gremyakova O.I.  0000-0001-8607-1819
 Groznova O.S.  0000-0002-7511-3240
 Guzeva V.I.  0000-0002-7712-1754
 Gusakova E.V.  0000-0002-9711-6178
 Dadali E. L.  0000-0001-5602-2805
 Dvornikova T.A.  0000-0001-7903-1587

Zhurkova N.V.  0000-0001-6614-6115
 Zakharova E.Y.  0000-0002-2503-2477
 Zinina N.D.  0000-0001-5017-70996
 Izhevskaya V.L.  0000-0002-7246-5144
 Karpacheva N.G.  0009-0007-5622-2314
 Kuzenkova L.M.  0000-0002-9562-3774
 Kutsev S.I.  0000-0002-3133-8018
 Lavrova A.E.  0000-0002-0447-214X
 Liseicheva E.A.  0009-0008-9773-1876
 Mikhaylova S.V.  0000-0002-2115-985X
 Nazarenko L.P.  0000-0002-1861-433X
 Namazova-Baranova L.S.  0000-0002-2209-7531
 Nikitin S.S.  0000-0003-3292-2758
 Paunova S.S.  0000-0001-8046-2341
 Pechatnikova N.L.  0000-0002-2445-132X
 Podkletnova T.V.  0000-0001-6415-156X
 Polevichenko E.V.  0000-0003-4534-6526
 Polyakov A.V.  0000-0002-0105-1833
 Ragozin A.K.  0000-0002-9653-0406
 Romanenko E.V.  0009-0000-0400-4939
 Rudenko D.I.  0000-0001-5101-1007
 Rumyantsev A.G.  0000-0002-1643-5960
 Sakbaeva G.E.  0000-0002-3651-851X
 Sapego E.Y.  0000-0002-2831-8243
 Smirnova N.S.  0000-0002-0657-1264
 Smirnova O.Ya.  0000-0002-3720-8046
 Stepanov A.A.  0000-0001-7634-5783
 Suslov V.M.  0000-0002-5903-8789
 Tozliyan E.V.  0000-0002-4858-9251
 Tsvetkova E.M.  0009-0000-1761-4859
 Shakhovskaya N.I.  0000-0003-3117-636X
 Shreder E.V.  0000-0003-0031-1389

Методология разработки методических рекомендаций

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Целевая аудитория данных методических рекомендаций:

1. Врачи- детские эндокринологи;
2. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
3. Врачи по паллиативной медицинской помощи;
4. Врачи функциональной диагностики;
5. Врачи-гастроэнтерологи;
6. Врачи-генетики;
7. Врачи-детские кардиологи;
8. Врачи-кардиологи;
9. Врачи-лабораторные генетики;
10. Врачи-неврологи;
11. Врачи-окулисты;
12. Врачи-оториноларингологи;
13. Врачи-педиатры;
14. Врачи-пульмонологи;
15. Врачи-рентгенологи;
16. Врачи-терапевты;
17. Врачи-эндокринологи;
18. Медицинские психологи;
19. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре;
20. Студенты медицинских ВУЗов.

Порядок обновления методических рекомендаций

Механизм обновления методических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным методическим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

2. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

3. Постановление Правительства РФ от 01.06.2021 № 853 «Об утверждении Правил ввоза лекарственных средств для медицинского применения в Российскую Федерацию и признании утратившими силу некоторых актов и отдельных положений некоторых актов Правительства Российской Федерации».

4. Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».

5. Приказ Минздрава России от 14.12.2012 № 1047н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю «неврология»».

6. Приказ Минздравсоцразвития России от 16.04.2012 № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи».

7. Приказ Минздрава России от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».

8. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России № 372н от 31.05.2019 «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

9. Приказ Минздрава России от 15.12.2014 № 834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению».

10. Приказ Минздрава России от 12.11.2021 № 1051н «Об утверждении Порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства, формы информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и формы отказа от медицинского вмешательства» (вместе с «Порядком дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств»).

11. Приказ Минздрава России от 24.11.2021 № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов».

12. Приказ Минздрава России от 16.05.2019 № 302н «Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях».

13. Распоряжение Правительства РФ от 31.12.2018 № 3053-р «Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг».

14. Приказ Минздрава России от 06.06.2013 № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий».

Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Прочие нормативно-правовые документы, с учетом которых разработаны методические рекомендации

1. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 № 205н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».

2. Приказ Минздрава России от 07.10.2015 № 700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование».

3. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.07.2010 № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения».

4. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

5. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27.08.2019 № 585н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

6. Приказ Минздравсоцразвития России от 09.08.2005 № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».

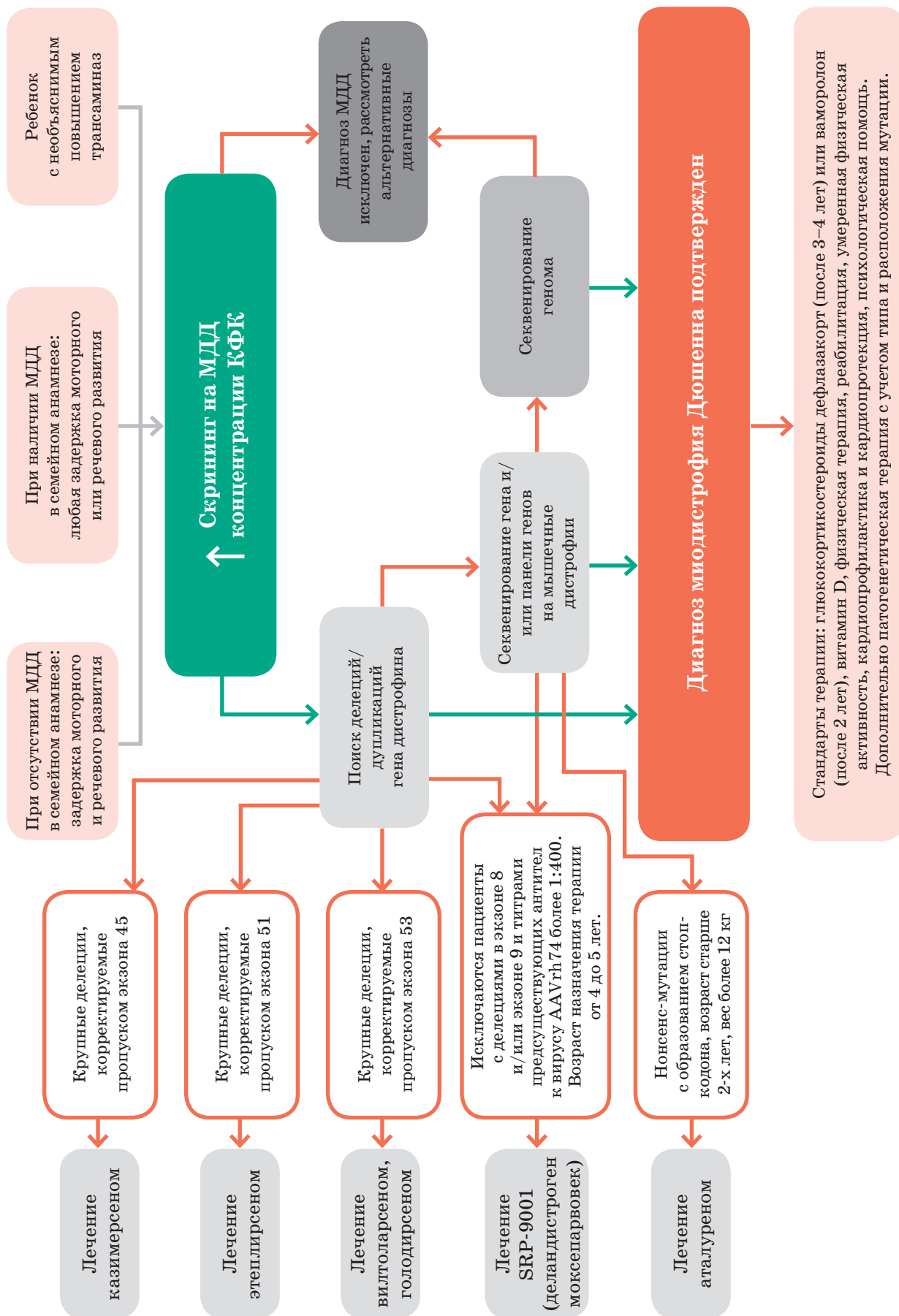
7. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>.

8. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11.12.2019 № 2984-р «Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2020 год».

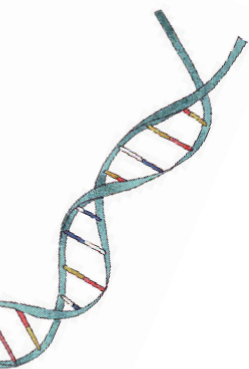
9. Приказ Минздрава России от 31.05.2019 № 348н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».

10. Приказ Минздрава России от 10.07.2019 № 505н «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

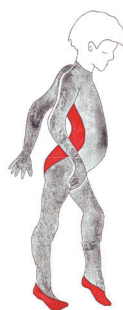
Алгоритмы действий врача для диагностики, ведения и лечения больных с МДД



СИМПТОМЫ

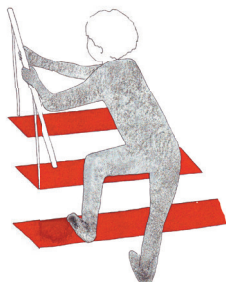


НЕПРОПОРЦИОНАЛЬНО
БОЛЬШИЕ ИКРЫ



ХОДЬБА НА ЦЫПОЧКАХ,
ГИПЕРЛОРДОЗ

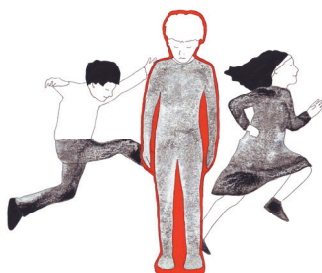
ТРУДНОСТИ
С ПОДЪЕМОМ
ПО ЛЕСТНИЦЕ



ПРИЕМ ГОВЕРСА
(ВСТАВАЯ МАЛЫШ
БУКВАЛЬНО „ИДЕТ“ РУКАМИ
ПО НОГАМ, ПОМОГАЯ СЕБЕ
ВЫПРЯМИТЬСЯ)



ПАДЕНИЯ
НА РОВНОМ МЕСТЕ



НЕСПОСОБНОСТЬ
БЕГАТЬ И ПРЫГАТЬ,
ПОВЫШЕННАЯ
УТОМЛЯЕМОСТЬ



#ВМЕСТЕСИЛЬНЕЕДУШЕННА

PP MD
ГОРДЕЙ

РАННИЕ «КРАСНЫЕ» ФЛАГИ



СЛАБОСТЬ
МЫШЦ ШЕИ



ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ



ПРОБЛЕМЫ С РАВНОВЕСИЕМ,
ЧАСТЫЕ ПАДЕНИЯ, НЕУКЛЮЖЕСТЬ



ПОВЫШЕНИЕ
„ПЕЧЕНОЧНЫХ“ ФЕРМЕНТОВ



ЗАДЕРЖКА
МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ



БЫСТРО УСТАЕТ
И ПРОСИТСЯ НА РУЧКИ



ЗАДЕРЖКА
РЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ



НЕКОТОРЫЕ
СИМПТОМЫ
НАПОМИНАЮТ
ДЦП ИЛИ ПП ЦНС