

И.В. Анисимова¹, С.Б. Артемьева², Е.Д. Белоусова², Н.Д. Вашакмадзе^{3, 4},
Д.В. Влодавец², Т.А. Гремякова^{5, 6}, О.С. Грознова², В.И. Гузева⁷, Е.В. Гусакова⁸,
Л.М. Кузенкова⁹, А.Л. Куренков⁹, С.И. Куцев¹, С.В. Михайлова¹⁰, Л.П. Назаренко¹¹,
С.С. Никитин¹, А.Ю. Новиков¹², Т.В. Подклетнова⁹, Е.В. Полевиченко⁴, А.В. Поляков¹,
Г.Г. Прокопьев^{4, 13}, Д.И. Руденко¹⁴, С.А. Репина¹, Е.В. Романенко¹⁵, С.О. Рябых¹⁶,
Г.Е. Сакбаева⁸, Е.Ю. Сапего¹⁷, Л.Р. Селимзянова^{3, 18}, А.А. Степанов⁸, Д.М. Субботин¹,
В.М. Суслов⁷, Е.В. Тозлиян², Д.А. Феклистов², Н.И. Шаховская¹⁹, Е.В. Шредер⁸

- ¹ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
- ² НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация
- ³ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
- ⁴ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ⁵ Международный консультативный совет пациентского сообщества МДД
- ⁶ Благотворительный фонд «Гордей»
- ⁷ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁸ ЦКБ УДП РФ, Москва, Российская Федерация
- ⁹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация
- ¹⁰ РДКБ, Москва, Российская Федерация
- ¹¹ НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН, Томск, Российская Федерация
- ¹² Клиника «Рассвет», Москва, Российская Федерация
- ¹³ НПЦ специализированной медицинской помощи детям им В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, Москва, Российская Федерация
- ¹⁴ Городская многопрофильная больница №2 ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁵ «Дом с маяком для молодых взрослых», Москва, Российская Федерация
- ¹⁶ НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова, Курган, Российская Федерация
- ¹⁷ ОДКБ, Екатеринбург, Российская Федерация
- ¹⁸ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ¹⁹ Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики, Москва, Российская Федерация

Мышечная дистрофия Дюшенна: современные подходы к ведению и лечению пациентов

Автор, ответственный за переписку:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** nato-nato@yandex.ru

Мышечная дистрофия Дюшенна — одна из наиболее частых форм мышечных дистрофий детского возраста. По разным источникам, заболеваемость миодистрофией Дюшенна оценивается как 1 на 3,5–6 тыс. новорожденных мальчиков. В основе заболевания лежит мутация гена DMD, кодирующего белок дистрофин, приводящая к отсутствию или недостаточной функции дистрофина. Заболевание характеризуется слабостью проксимальных и псевдогипертрофией икроножных мышц, и в среднем к 11 годам пациенты теряют возможность самостоятельно передвигаться и становятся неамбулаторными больными. Авторами представлены современные эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза мышечной дистрофии Дюшенна, описаны клинические характеристики разных стадий болезни. Подробно представлен алгоритм и указаны ключевые этапы дифференциально-диагностического поиска. Особое внимание уделено вопросам лечения пациентов, в том числе патогенетическому лечению, реабилитации пациентов детского возраста.

Ключевые слова: миодистрофия Дюшенна, наследственные заболевания, кардиомиопатии, патогенетическая терапия, реабилитация, дети

Для цитирования: Анисимова И.В., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Вашакмадзе Н.Д., Влодавец Д.В., Гремякова Т.А., Грознова О.С., Гузева В.И., Гусакова Е.В., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Куцев С.И., Михайлова С.В., Назаренко Л.П., Никитин С.С., Новиков А.Ю., Подклетнова Т.В., Полевиченко Е.В., Поляков А.В., Прокопьев Г.Г., Руденко Д.И., Репина С.А., Романенко Е.В., Рябых С.О., Сакбаева Г.Е., Сапего Е.Ю., Селимзянова Л.Р., Степанов А.А., Субботин Д.М., Суслов В.М., Тозлиян Е.В., Феклистов Д.А., Шаховская Н.И., Шредер Е.В. Мышечная дистрофия Дюшенна: современные подходы к ведению и лечению пациентов. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):427–453. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2615>

Inga V. Anisimova¹, Svetlana B. Artemyeva², Elena D. Belousova², Nato D. Vashakmadze^{3,4}, Dmitriy V. Vlodavets², Tatiana A. Gremyakova^{5,6}, Olga S. Groznova², Valentina I. Guzeva⁷, Elena V. Gusakova⁸, Lyudmila M. Kuzenkova⁹, Alexey L. Kurenkov⁹, Sergey I. Kutsev¹, Svetlana V. Mikhaylova¹⁰, Lyudmila P. Nazarenko¹¹, Sergey S. Nikitin¹, Artem Yu. Novikov¹², Tatiana V. Podkletnova⁹, Elena V. Polevichenko⁴, Alexander V. Polyakov¹, Gennady G. Prokopyev^{4,13}, Dmitry I. Rudenko¹⁴, Svetlana A. Repina¹, Evgeniia V. Romanenko¹⁵, Sergey O. Ryabikh¹⁶, Gul'zhan E. Sakbaeva⁸, Elena Yu. Sapego¹⁷, Liliia R. Selimzyanova^{3,18}, Andrey A. Stepanov⁸, Dmitry M. Subbotin¹, Vasilii M. Suslov⁷, Elena V. Tozliyan², Dmirty A. Feklistov², Nadezhda I. Shakhovskaya¹⁹, Ekaterina V. Shreder⁸

¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

² Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ International Advisory Council of the DMD Patient's Community

⁶ Charity Fund "Gordey"

⁷ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁸ Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center of the office of President, Moscow, Russian Federation

⁹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

¹¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation

¹² "Rassvet" Clinic, Moscow, Russian Federation

¹³ V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russian Federation

¹⁴ City Multidisciplinary Hospital No. 2 of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

¹⁵ Lighthouse Charity Foundation, Moscow, Russian Federation

¹⁶ National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation

¹⁷ Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

¹⁸ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

¹⁹ Psychoneurological Hospital for Children with Disturbance of the Central Nervous System with Mental Disorders, Moscow, Russian Federation

Duchenne Muscular Dystrophy: Modern Approaches in Patient Management

Duchenne muscular dystrophy is one of the most common forms of childhood muscular dystrophies. Its incidence is 1 in 3.5–6 thousand newborn boys according to various sources. The disease is caused by the mutation in the DMD gene coding the dystrophin protein, it leads to the dystrophin absence or malfunction. The disease is characterized by proximal muscle weakness and gastrocnemius muscles pseudohypertrophy. In average, patients lose the ability to walk by themselves by the age of 11 and become nonambulatory. The authors have present modern epidemiological data and etiopathogenesis features of Duchenne muscular dystrophy, and have described clinical signs of different disease stages. The algorithm and key points of differential diagnosis are indicated. Special attention was given to the patients' management: pathogenetic treatment and rehabilitation of pediatric patients.

Keywords: Duchenne myodystrophy, hereditary diseases, cardiomyopathies, pathogenetic therapy, rehabilitation, children

For citation: Anisimova Inga V., Artemyeva Svetlana B., Belousova Elena D., Vashakmadze Nato D., Vlodavets Dmitriy V., Gremyakova Tatiana A., Groznova Olga S., Guzeva Valentina I., Gusakova Elena V., Kuzenkova Lyudmila M., Kurenkov Alexey L., Kutsev Sergey I., Mikhaylova Svetlana V., Nazarenko Lyudmila P., Nikitin Sergey S., Novikov Artem Yu., Podkletnova Tatiana V., Polevichenko Elena V., Polyakov Alexander V., Prokopyev Gennady G., Rudenko Dmitry I., Repina Svetlana A., Romanenko Evgeniia V., Ryabikh Sergey O., Sakbaeva Gul'zhan E., Sapego Elena Yu., Selimzyanova Liliia R., Stepanov Andrey A., Subbotin Dmitry M., Suslov Vasilii M., Tozliyan Elena V., Feklistov Dmirty A., Shakhovskaya Nadezhda I., Shreder Ekaterina V. Duchenne Muscular Dystrophy: Modern Approaches in Patient Management. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):427–453. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2615>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Прогрессирующая мышечная дистрофия (миодистрофия) Дюшенна (OMIM #310200) — это наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией гена *DMD*, кодирующего белок дистрофин, приводящее к отсутствию или недостаточной функции дистрофина. Обычно поражает мальчиков в детском возрасте. Оно характеризуется слабостью проксимальных и псевдогипертрофией икроножных мышц. В среднем к 11 годам пациенты теряют возможность самостоятельно передвигаться и становятся неамбулаторными боль-

ными. Смерть обычно наступает к 20 годам вследствие кардиореспираторных осложнений [1–3].

Клинически выделяют 2 формы: прогрессирующую миодистрофию Дюшенна (МДД) и прогрессирующую миодистрофию Беккера (МДБ). МДД — наиболее тяжелая форма с манифестацией в возрасте 2–5 лет и прогрессирующим злокачественным течением (формированием вялых парезов, параличей и контрактур мышц, обездвиженности). 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 [4].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В основе МДД и МДБ лежит мутация в гене дистрофина *DMD*, приводящая к развитию дефицита и/или нарушению функции одноименного белка. Обычно мутация является наследственной, в трети случаев — спонтанной (*de novo*). Ген дистрофина — один из самых больших генов человека — содержит 79 экзонов. Среди мутаций в примерно 65% случаев встречаются крупные делеции; около 10% мутаций представлено дупликациями, а остальные случаи — точечными и малыми мутациями, из которых 10–15% — нонсенс-мутации (стоп-мутации) [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 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].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По разным источникам, заболеваемость МДД оценивается как 1 на 3,5–6 тыс. новорожденных мальчиков [8]. По наиболее актуальным научным данным, общемировая заболеваемость МДД составляет 1 на 5 тыс. новорожденных мальчиков [9–11]. Заболеваемость МДБ оценивается как 1 на 20 тыс. новорожденных мальчиков [9–11]. Данные по заболеваемости в Российской Федерации на данный момент отсутствуют.

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

Согласно МКБ-10, заболевание относится к классу VI, болезням нервной системы, «G71.0 Первичное поражение мышц (мышечная дистрофия)».

КЛАССИФИКАЦИЯ

МДД относится к группе поясно-конечностных мышечных дистрофий, 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 (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)) 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 следующие симптомы: нарастающая мышечная слабость, быстрая утомляемость, частые падения, использование приема Говерса при подъеме из положений 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 подъема по ступеням и с пола).

4-я стадия (ранняя неамбулаторная) — утрачивается способность самостоятельно передвигаться, для передвижения требуются специальные средства, развивается сколиоз, сохраняется двигательная активность рук.

5-я стадия (поздняя неамбулаторная) — функции верхних конечностей ограничены, трудно удерживать положение тела, нарастают сердечная и дыхательная недостаточность [1, 2, 12].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Большинству мальчиков диагноз МДД устанавливается только при появлении первых признаков болезни после периода относительного 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 углубленного и тщательного поиска. Однако при тщательном осмотре и сборе анамнеза на этой стадии болезни часто выявляется задержка речевого и моторного развития. Ребенок позже начинает держать голову, самостоятельно сидеть и ходить. При МДД дети зачастую начинают ходить в возрасте 18 мес и старше. Также случайной находкой может быть бессимптомное повышение КФК и трансаминаз. Повышение КФК (в десятки 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 болезни. Повышение АЛТ и АСТ (также часто в десятки раз) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (в несколько раз) имеет при МДД мышечное, а не печеночное происхождение.

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» — опирается руками на собственные бедра, помогая себе подняться в вертикальное положение), походка становится переваливающейся (так называемая «утиная походка»). Характерно хождение на носках или подушечках пальцев ног. При осмотре могут обнаруживаться псевдогипертрофия мышц голени, «крыловидные» лопатки, гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, снижение сухожильных рефлексов и тонуса мышц. На этой стадии (в 3–5 лет) уже в 5% случаев можно обнаружить поражение сердечной мышцы (кардиомиопатия) в виде систолической миокардиальной дисфункции (снижение фракции выброса левого желудочка менее 55% в исследовании по Тейхгольцу) [13]. При этом размер левого желудочка, как правило, не увеличен. На электрокардиограмме (ЭКГ) выявляются тахикардия в дневное и ночное время, укорочение интервала PQ, признаки повышения электрической активности правого желудочка (зубец R > S в отведениях V1–V2), а также увеличение амплитуды зубца Q в отведениях III, aVF, V5–V6 [14–25].

На поздней амбулаторной стадии слабость мышц неуклонно прогрессирует. Ходьба существенно затрудняется, увеличивается гиперлордоз позвоночника, формируются контрактуры (одними из первых появляются контрактуры голеностопных суставов). В возрасте 6–9 лет кардиомиопатия в виде систолической миокардиальной дисфункции выявляется уже в 18% случаев. Согласно рекомендациям, необходимы ежегодная оценка состояния сердца, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II к моменту достижения пациентом возраста 10 лет [14, 15, 25].

Ранняя неамбулаторная стадия характеризуется утратой способности самостоятельно передвигаться, ребенок вынужден пользоваться креслом-коляской, которым 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. Начинают развиваться сердечная и легочная недостаточность. В возрасте 10–13 лет из-за снижения физической нагрузки (в первую очередь из-за утраты способности к самостоятельной ходьбе) снижается физиологическая нагрузка на миокард. Кардиомиопатия в виде систолической миокардиальной дисфункции на этой стадии болезни выявляется в 18% случаев [14–25].

На поздней неамбулаторной стадии функция верхних конечностей постепенно утрачивается [3, 8, 26]. Еще больше нарастают сердечная и легочная недостаточность.

Фиброз сердца приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии, нарушению ритма и проводимости миокарда. Частота выявления кардиомиопатии увеличивается до 38% в возрасте 14 лет, до 57% — в 15 лет, а у лиц старше 18 лет — уже больше чем в 61% случаев [27, 28].

Сердечная патология может долго протекать субклинически (без явных симптомов сердечной недостаточности), поскольку признаки хронической сердечной недостаточности стадии IIA заметны только при физической нагрузке, но на неамбулаторной стадии больной не может себе позволить физическую нагрузку, необходимую для проявления сердечной недостаточности. По мере прогрессирования болезни у пациента появляется выраженная тахикардия, далее могут присоединяться отеки, диспноэ (время появления которого зависит от состояния дыхательных мышц). При критическом снижении фракции выброса (ФВ < 35%), а также на фоне фиброза левого желудочка развиваются анасарка, асцит, выраженная слабость и тахикардия [14–25]. В этих случаях на любом этапе могут присоединяться нарушения сердечного ритма различного характера [14].

Поражение легких приводит к хроническим респираторным инфекциям у всех пациентов. С потерей амбулаторности жизненная емкость легких (ЖЕЛ) неуклонно уменьшается — на 8–12% в год. У большинства больных обнаруживается обструктивное апноэ сна [29].

У 30% пациентов наблюдаются интеллектуальные нарушения, особенности нейроразвития, оперативной памяти и поведения [30, 31].

Остеопороз встречается у всех детей с МДД и выявляется тогда, когда мальчики еще способны к самостоятельному передвижению. С возрастом плотность костей продолжает снижаться. Переломы трубчатых костей, связанные с остеопорозом и частыми падениями, встречаются часто, приблизительно у 21–44% пациентов [32, 33].

У больных с МДД часто бывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и проблемы с питанием,

которые приводят к дисбалансу питательных веществ и жидкости, потере или, наоборот, набору массы тела. На поздней стадии заболевания появляются дисфагия и контрактура нижней челюсти.

В связи с регулярным приемом кортикостероидов системного действия у многих пациентов развиваются такие нежелательные явления, как нарушения роста и полового созревания, надпочечниковая недостаточность, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, усиление остеопороза, формирование катаракты. Все перечисленные нарушения требуют обязательной коррекции и наблюдения у профильных специалистов.

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 кортикостероидов системного действия, проведение регулярных реабилитационных мероприятий, своевременный контроль работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем, появление патогенетических методов терапии позволяют сегодня 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. Интеллект при МДБ обычно сохранен. При МДБ характерно поражение миокарда и развитие гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии (до 50% случаев) [4].

Приблизительно в 8% проявления МДД могут наблюдаться у женщин — носителей дефектного гена. Это может происходить в результате таких нарушений, как лайонизация (инактивация) хромосомы X, при полной или мозаичной формах 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 [34]. Основные симптомы миодистрофии Дюшенна представлены в табл. 1.

Дифференциальная диагностика МДД/МДБ проводится со всеми болезнями, основным клиническим проявлением которых является мышечная слабость [19, 35]. Перечень основных заболеваний, представляющих собой дифференциальный диагноз при МДД/МДБ, представлен в табл. 2.

ДИАГНОСТИКА

Обращаем внимание, что, согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций, к каждому тезису-рекомендации необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР). Для многих тезисов УУР и УДД будут низкими по причине отсутствия посвященных им клинических исследований высокого дизайна. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения.

Диагноз МДД/МДБ устанавливается на основании совокупности данных:

- анамнестических;
- клинических;

Таблица 1. Основные симптомы миодистрофии Дюшенна**Table 1.** Core symptoms of Duchenne myodystrophy

Признак	Частота, %
Прогрессирующая мышечная слабость с преимущественным поражением проксимальных отделов, снижение моторной активности, слабость в ногах больше, чем в руках, псевдогипертрофия икроножных мышц, снижение сухожильных рефлексов, положительные приемы Говерса, миопатическая походка	100
Повышение уровня КФК	100
Нормальное психоречевое развитие, сохраненный интеллект	96
Нарушения дыхания, частые респираторные инфекции, дыхательная недостаточность, диспноэ при физической нагрузке, обструктивное апноэ во время сна, ортопноэ	25–40
Лордоз, кифоз и/или сколиоз	9–25
Умеренная гепатомегалия	до 16
Сонливость, утомляемость	до 8

Примечание. КФК — креатинфосфокиназа.

Note. CPK (КФК) — creatine phosphokinase.

- результатов лабораторного исследования (биохимического и молекулярно-генетического анализа).
К вопросам дифференциальной диагностики следует подходить особо внимательно (см. табл. 2).

Критерии установления диагноза и состояния

Диагноз устанавливается на основании результатов молекулярно-генетического обследования в случае выявления патогенных вариантов в гене *DMD*.

Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на:

- бессимптомное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и КФК, ЛДГ в сыворотке крови;
- задержку моторного и речевого развития;
- псевдогипертрофию мышц голени;
- повышенную утомляемость (снижение выносливости);
- частые падения или неуклюжесть;
- изменение паттерна походки;
- трудности при подъеме по лестнице;
- сложности выполнения обычных моторных заданий (приседания, бег или преодоление препятствий), неспособность прыгать;
- использование вспомогательных приемов Говерса при подъеме с пола;

Таблица 2. Основные заболевания для дифференциального диагноза миодистрофии Дюшенна**Table 2.** Major diseases for Duchenne myodystrophy differential diagnosis

Тип нарушения	Диагноз	Основные схожие симптомы
Воспалительная миопатия	Полимйозит Миозит	Постепенно развивающаяся слабость мышц, повышение КФК
Врожденные структурные миопатии	Немалиновая миопатия Болезнь центрального стержня и мультистержневая миопатия Центронуклеарная миопатия Миопатия с гиалиновыми тельцами Прочие врожденные миопатии	Мышечная слабость, гипотония при нормальном или умеренно повышенном уровне КФК, наличии скелетных нарушений
Врожденные мышечные дистрофии	Мерозин-дефицитная Болезнь Ульриха Болезнь Бетлема Вторичные дистрогликанопатии	Мышечная слабость, выраженная гипотония, повышенный уровень КФК — иногда высокий, наличие скелетных нарушений
Конечностно-поясные мышечные дистрофии	Формы с аутосомно-доминантным типом наследования (LGMD1A-H) Формы с аутосомно-рецессивным типом наследования (LGMD2A-Y)	Преимущественно проксимальная слабость мышц конечностей, высокие цифры КФК, часто развитие псевдогипертрофий, потеря возможности самостоятельного передвижения на втором десятилетии жизни, развитие кардиомиопатии
Метаболическая миопатия	Гликогеноз II типа, поздняя форма (дебют после 1 года)	Часто дебют в дошкольном возрасте, преимущественно проксимальная слабость мышц конечностей, развитие дыхательных нарушений, высокие цифры КФК
Метаболические миопатии (другие)	Гликогенозы IIIa, IV, V и VII типов Митохондриальные миопатии Жировые миопатии	Гипотония, гепатомегалия у детей, слабость мышц, утомляемость, снижение устойчивости к нагрузкам, повышение КФК
Болезни мотонейрона	Спинальные мышечные атрофии, тип II и III Булъбоспинальная амиотрофия (болезнь Кеннеди) Боковой амиотрофический склероз	Слабость мышц, нарушение дыхания, атрофия мышц, возможно небольшое повышение КФК
Болезни нервно-мышечной передачи	Миастения гравис Врожденные миастенические синдромы Синдром Ламберта – Итона	Нарушения дыхания, слабость мышц, утомляемость
Асимптомное повышение КФК	Вторичная миопатия, включая лекарственную	Повышение КФК

Примечание. КФК — креатинфосфокиназа.

Note. CPK (КФК) — creatine phosphokinase.

- ходьбу на пальцах;
- снижение мышечного тонуса;
- снижение или отсутствие сухожильных рефлексов;
- боли в мышцах;
- боли в спине;
- эквинусную установку стоп;
- утрату навыка самостоятельной ходьбы;
- поведенческие нарушения;
- задержку речевого развития или нарушения артикуляции;
- трудности с обучением и вниманием;
- общую мышечную слабость и быструю физическую утомляемость [1–3, 8, 36, 37].

Анамнестические события, на которые необходимо обратить внимание у пациентов с подозрением на МДД/МДБ:

- пол пациента — мужской;
- установленный диагноз «прогрессирующая миодистрофия» у родственников мужского пола по материнской линии или неуточненное нервно-мышечное заболевание;
- установленный факт наличия в семье женщин — носительниц патогенного варианта мутации в гене *DMD*;
- позднее формирование навыка самостоятельной ходьбы;
- задержка становления речи;
- значительное повышение КФК в анамнезе;
- дебют клинических проявлений в большинстве случаев в возрасте 2–5 лет для МДД и 10–11 лет для МДБ [1, 2, 38, 39].

Жалобы и анамнез также описаны в разделе «Клиническая картина».

Физикальное обследование

Физикальное обследование пациентов при подозрении на МДД/МДБ включает:

- измерение роста;
- измерение веса;
- визуальную оценку походки: миопатическая, переваливающаяся (по типу «утиной»);
- визуальный осмотр мышц: псевдогипертрофия икроножных мышц; проксимальное распределение мышечных гипо-/атрофий и парезов;
- исследование мышечного тонуса: снижение мышечного тонуса, больше в проксимальных отделах;
- исследование мышечной силы: слабость проксимальных мышц конечностей, мышц тазового и плечевого пояса;
- исследование сухожильных рефлексов: снижение или утрата сухожильных рефлексов;
- положительный симптом Говерса: использование вспомогательных приемов при подъеме с пола;
- использование вспомогательных приемов при слабости мышц шеи при поднимании головы при вставании из положения лежа на спине;
- осмотр костно-суставной системы: поясничный гиперлордоз, тугоподвижность или контрактуры крупных суставов, сколиоз, «крыловидные» лопатки, деформация грудной клетки, уплощение и деформация стоп;
- наличие поведенческих расстройств: синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), аутистические проявления, обсессивно-компульсивные расстройства;
- непрогрессирующие отклонения в когнитивных функциях: нарушение кратковременной словесной памяти, дислексия, специфические расстройства обучения;

- наличие эмоциональных расстройств: депрессия, тревожность, аффективность;
- исследование сердечно-сосудистой системы: увеличение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления;
- исследование дыхательной системы: увеличение частоты дыхательных движений, ослабленное дыхание при аускультации [1, 2, 38].

Подробно данные физикального обследования описаны в разделе «Клиническая картина».

Лабораторные диагностические исследования

Ранняя диагностика МДД и МДБ — залог правильного ведения пациентов, своевременного использования доступных схем терапии и реабилитации для профилактики осложнений, сохранения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов.

Всем пациентам с клиническими симптомами, характерными для МДД/МДБ, с целью ранней диагностики болезни рекомендуется определение активности КФК крови [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Повышение уровня КФК — облигатный, ранний доклинический признак. Характерным для МДД является повышение КФК в 10–100 раз. В обязательном порядке уровень КФК должен определяться у пациентов в следующих ситуациях:

- 1) ребенок не ходит в 16–18 мес, применяет прием Говерса при вставании или ходит на пальцах;
- 2) имеются отягощенный анамнез по МДД или наличие у близких родственников неуточненного нервно-мышечного заболевания;
- 3) у пациента выявлено повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ) неясного генеза на доклинической стадии (клиническая ситуация чаще встречается у детей в возрасте до 3 лет) [1, 2, 39].

Необходимо проведение молекулярно-генетического исследования в гене *DMD* всем пациентам с симптомами, характерными для МДД/МДБ, или пациентам без симптомов, но с повышенным уровнем КФК (более 2000 Ед/л) с целью подтверждения диагноза и проведения медико-генетического консультирования семьи [1–3, 5, 37, 40]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Первый этап: определение крупных делеций и дупликаций в гене *DMD* методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA). Второй этап: при отсутствии экзонных делеций или дупликаций в гене *DMD* следует провести секвенирование гена для обнаружения малых и точечных мутаций. Возможными методами являются секвенирование нового поколения (NGS) или метод секвенирования по Сенгеру. Предложенный алгоритм выявляет 98% мутаций в гене *DMD*. В случае выявления точечных мутаций методом NGS необходимо проводить их подтверждение методом прямого секвенирования по Сенгеру.

Пациентам с симптомами, характерными для МДД/МДБ, или пациентам без симптомов, но с повышенным уровнем КФК (более 2000 Ед/л) показана биопсия мышцы и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала мышечной ткани с применением иммуногистохимических методов на наличие дистрофина в случаях сомнительных результатов генетического обследования или невозможности его проведения с целью подтверждения диагноза [1, 2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

В большинстве случаев генетических методов исследования достаточно для подтверждения диагноза.

Всем пациентам с клиническими признаками МДД/МДБ рекомендуется проведение общетерапевтического биохимического анализа крови (исследование уровня общего белка, креатинина, мочевины в крови, определение активности АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в крови) с целью оценки состояния печени и почек [41–45]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Также при необходимости проводят исследование уровня глюкозы, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, общего кальция, ионизированного кальция, неорганического фосфора в крови с целью оценки кальциево-фосфорного обмена.

Всем пациентам с клиническими признаками МДД/МДБ рекомендуется общий (клинический) анализ мочи с целью оценки состояния мочевыводящих путей и почек [46]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Инструментальные диагностические исследования

Перечисленные клинично-инструментальные методы исследования необходимы для первичной и дифференциальной диагностики болезни.

Пациентам с МДД/МДБ при наличии показаний рекомендуется проводить исследование спровоцированных дыхательных объемов, неспровоцированных дыхательных объемов и потоков с целью своевременной диагностики нарушений функции дыхания [13, 29, 47–52]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводится методом спирометрии ежегодно (или при необходимости — дважды в год) с 5 лет при возможности проведения.

С целью оценки степени поражения мышечной ткани пациентам с МДД/МДБ при постановке диагноза и в динамике по показаниям рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) мышечной системы (целевых мышц) [38, 53]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Данный метод обследования является дополнительным, проводится по показаниям (с целью дифференциальной диагностики, как дополнительный метод подтверждения диагноза в сомнительных случаях и анализа развития заболевания в динамике). МРТ мышц позволяет визуализировать степень дистрофии и фиброза мышечной ткани. Визуализируются характерные паттерны — поражения мышц бедра (максимальное поражение приводящих мышц бедра при сохранности тонкой и портняжной мышц) и голени (жировая инфильтрация в камбаловидных и малоберцовых мышцах и относительная сохранность большеберцовой мышцы) [54].

Пациентам с МДД/МДБ со сколиозом, жалобами на боль в пояснице, а также всем пациентам, потерявшим способность ходить, необходимо проведение рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника (или компьютерной томографии (КТ) позвоночника (один отдел)) в боковой проекции с целью оценки степени развития сколиоза, выявления переломов позвоночника, а также с целью определения необходимости лечения остеопороза бисфосфонатами, определения необходи-

мости, возможности и объема хирургического вмешательства [55–59]. **Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 3.**

Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции проводится каждые 1–2 года у пациентов, принимающих кортикостероиды системного действия, и каждые 2–3 года у пациентов, не принимающих кортикостероидов системного действия [1], а также дважды в год пациентам, потерявшим способность ходить, с жалобами на боль в спине, со сколиозом и гиперлордозом.

С целью выявления остеопороза и переломов позвоночника, а также при подготовке к терапии бисфосфонатами или ортопедическому хирургическому вмешательству пациентам с МДД/МДБ рекомендуется рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника в боковой проекции [55–61]. **Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 3.**

Рентгеноденситометрия регулярно проводится детям, начиная со второй стадии (ранняя амбулаторная) прогрессирования заболевания. Для пациентов с МДД/МДБ характерна высокая частота остеопении и переломов позвонков и длинных трубчатых костей. Данные риски обусловлены мышечной слабостью, приемом кортикостероидов системного действия и низкой подвижностью [1].

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью выявления специфического поражения сердца рекомендуется регистрация ЭКГ и проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) [14, 28, 36, 55, 57]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Данные методы исследования позволяют выявить нарушения частоты сердечных сокращений, ритма и проводимости сердца, признаки систолической дисфункции, дилатационных нарушений, гипертрофии миокарда, митральной регургитации. При необходимости возможно проведение МРТ сердца [57] с контрастированием для оценки структурных изменений правого и левого желудочков, магистральных и периферических сосудов.

Всем пациентам с МДД/МДБ при снижении ЖЕЛ менее 50% с целью выявления синдрома обструктивного апноэ сна показано проведение пульсоксиметрии во сне [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

На амбулаторной стадии может возникнуть необходимость в проведении исследований сна с капнографией, особенно при повышении массы тела вследствие терапии кортикостероидами системного действия и при наличии симптомов нарушения дыхания во сне (апноэ сна). Исследования сна также могут использоваться как альтернативный метод для мониторинга показателей внешнего дыхания у тех пациентов, которым невозможно провести исследование ФВД. Если возможно, пациентам, не способным самостоятельно ходить, имеющим симптомы нарушения дыхания во сне, исследования сна следует проводить не реже одного раза в год.

Проведение кардиореспираторного мониторинга (дистанционное наблюдение за показателями частоты сердечных сокращений и дистанционное наблюдение за функциональными показателями внешнего дыхания) в стационаре необходимо всем пациентам с МДД/МДБ при наличии жалоб, соответствующих гипоксемии (дневная сонливость, головные боли, утомляемость, ночные кошмары, необъяснимое снижение массы тела при адекватном питании), и/или данных о снижении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее 50%, и/или выявлении снижения сатурации по данным ночной пульсоксиметрии менее 94% с целью выявления синдро-

ма обструктивного апноэ сна [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Кардиореспираторное мониторирование проводится для оценки ритма сердца, уровня сатурации (насыщения крови кислородом), числа остановок дыхания в ночное время. Данное исследование важно для фиксации факта хронической дыхательной недостаточности и для решения вопроса о необходимости дополнительной респираторной поддержки.

Иные диагностические исследования

При наличии показаний для определения объема необходимой паллиативной помощи рекомендуются первичные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь детям с МДД/МДБ [36, 50, 62, 63]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Консультация относительно паллиативной медицинской помощи может оказываться на всех этапах ведения пациента с МДД/МДБ: при постановке диагноза, во время принятия ключевых терапевтических решений, при возникновении жизнеугрожающих состояний, а также в терминальной фазе заболевания.

При наличии показаний для определения объема необходимой паллиативной помощи и оценки ее эффективности рекомендуются повторные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь детям с МДД/МДБ [36, 50, 62, 63]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Всем детям с прогрессирующей МДД и прогрессирующей МДБ рекомендуется включение плановой оценки боли согласно шкалам, соответствующим возрасту и уровню нервно-психического развития ребенка, для подбора обезболивания [64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Выбор методов оценки боли (в том числе шкалы оценки боли) осуществляет лечащий врач в зависимости от возраста и клинического статуса ребенка.

С целью оценки моторных функций, выносливости, динамики и прогнозирования течения заболевания всем амбулаторным пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проведение теста 6-минутной ходьбы [12, 65–69]. **Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 3.**

Всем амбулаторным пациентам с МДД/МДБ с целью оценки моторных функций и прогнозирования течения заболевания показано проведение функциональных тестов на время: подъем из положения сидя/лежа, подъем/спуск на 4 ступени, ходьба/бег на 10 метров [66]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

С целью определения максимального объема движений в суставах и выявления наличия развивающихся контрактур всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется измерение подвижности сустава (углометрия), определение объема пассивного движения одного сустава в одной плоскости, определение объема активного движения одного сустава в одной плоскости [2, 70]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Всем пациентам с клиническими признаками МДД/МДБ при постановке диагноза необходимо применять мультидисциплинарный подход с целью совместного ведения пациента специалистами разных профилей, так как заболевание характеризуется поражением многих органов и систем и требует комплексной терапии [1, 71]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кроме того, необходима разработка индивидуальной программы логопедической реабилитации.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение МДД/МДБ включает как патогенетическое лечение, так и проведение симптоматической терапии. Ведение пациентов с МДД предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием врача-педиатра / врача общей практики (семейного врача) / врача-терапевта, врача-генетика, врача-невролога, врача-пульмонолога, врача-кардиолога детского, врача-кардиолога, врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога детского, врача-эндокринолога, врача травматолога-ортопеда, врача-диетолога, врача-психиатра, 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. При наличии симптомов поражения органов-мишеней необходима консультация профильного специалиста.

Медикаментозная терапия

Патогенетическое лечение

Амбулаторным пациентам с МДД старше 2 лет, у которых молекулярно-генетическое исследование выявило нонсенс-мутацию (замена кодона, кодирующего аминокислоту, на стоп-кодон), рекомендуется применение лекарственного препарата аталурен с целью проведения патогенетической терапии [2, 60, 72–74]. **Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 2.**

Амбулаторный пациент — это пациент, способный к самостоятельной ходьбе. Предлагается в реальной клинической практике трактовать «амбулаторность» больных МДД как способность ходить без использования вспомогательных средств и без указания дистанции и времени, а «потерей амбулаторности» считать состояние, при котором пациент вынужден постоянно использовать инвалидное кресло для передвижения — как вне дома, так и в домашних условиях. Нонсенс-мутация ДНК проявляется образованием преждевременного стоп-кодона в матричной РНК (мРНК). В результате нарушается синтез полноразмерного белка дистрофина. Нонсенс-мутация выявляется у 18–20% российских пациентов с МДД. Аталурен действует на этапе трансляции белка в рибосоме, позволяет считывать информацию с мРНК, несмотря на наличие в ней преждевременного стоп-кодона, и синтезировать полноразмерный белок. Аталурен предназначен для лечения амбулаторных пациентов с МДД, вызванной нонсенс-мутацией в гене дистрофина, от 2 лет и старше. Принимается перорально. Рекомендуемая дозировка составляет 40 мг/кг/сут (10 мг/кг утром, 10 мг/кг днем, 20 мг/кг вечером) [75]. Интервал между утренней, дневной и вечерней дозой должен составлять 6 ч. Интервал между вечерней и утренней дозой должен составлять 12 ч. При потере амбулаторности коррек-

ция дозировки не требуется. Последние опубликованные данные, отражающие опыт применения аталурена в реальной клинической практике, продемонстрировали, что применение препарата приводит к увеличению продолжительности самостоятельной ходьбы у пациентов в среднем на 5,4 года по сравнению с пациентами, получающими только стандартную терапию ($p < 0,0001$) [12, 76]. Кроме того, в группе, получающей аталурен, только 20% пациентов утратили способность самостоятельно передвигаться по сравнению с 62% в группе, получавшей только стандартную терапию. Также только у 3,3% пациентов, получавших аталурен, показатель ФЖЕЛ был менее 60%, в то время как в группе получавших только стандартную терапию показатель ФЖЕЛ менее 60% был у 36,5% пациентов ($p < 0,0001$), что говорит о способности аталурена длительно сохранять дыхательную функцию у пациентов с МДД [72].

Терапия кортикостероидами системного действия

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью снижения воспалительных процессов, замедления утраты мышечной силы и функций, уменьшения риска развития ортопедических осложнений, стабилизации функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем рекомендуется назначение терапии препаратом преднизолон в дозе 0,75 мг/кг/сут перорально после завершения формирования двигательных навыков, но до начала угасания моторных функций (на стадии плато) [2, 12, 36, 38, 77, 78]. **Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.**

Кортикостероиды системного действия являются по-прежнему «золотым стандартом» лечения пациентов с МДД и 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. Положительные эффекты кортикостероидов системного действия объясняются их противовоспалительной активностью, особенно в мышцах с низким уровнем дистрофина, что помогает сохранить способность к передвижению за счет задержки развития разрушения мышц [79]. Глюкокортикоиды уменьшают некроз мышц и воспаление за счет модулирования клеточного ответа на воспаление, усиливают пролиферацию миогенных стволовых клеток-предшественников (миобластов) и таким образом повышают регенерацию и рост мышц, снижают скорость распада мышечных клеток, модифицируют транскрипцию, повышая экспрессию дистрофина в пораженных мышечных волокнах или увеличивая синтез синергических молекул, таких как мышечные гликопротеины, которые дополняют действие дистрофина, обладают иммунодепрессивной функцией, снижая количество Т-клеток [80]. Масштабные исследования продемонстрировали, что применение кортикостероидов системного действия продлевает амбулаторное состояние пациентов с МДД в среднем на 3–5 лет [72].

Начало гормональной терапии зависит от фазы развития двигательной функции ребенка, первоначального физического статуса, наличия ранних осложнений, формы и течения заболевания. Терапия кортикостероидами системного действия не показана ребенку, у которого продолжают формироваться двигательные навыки, особенно если он младше 2 лет. В типичном случае у мальчика с МДД двигательные навыки продолжают

развиваться до возраста 4–6 лет, хотя и более медленными темпами, чем у его ровесников. Начало приема кортикостероидов системного действия до 7 лет оказывает наиболее выраженный эффект на способность и продолжительность самостоятельного передвижения [68]. Эффективность гормональной терапии зависит от физиологических особенностей детского организма, индивидуальной переносимости, адекватного подбора суточной дозы и режима, мониторинга и контроля побочных эффектов. При непереносимости преднизолона возможно применение других кортикостероидов системного действия [12, 77, 78].

При непереносимости регулярной терапии преднизолоном пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проводить терапию по интермиттирующим схемам (через день, по выходным, 10 дней прием, 10 дней перерыв) с целью снижения частоты развития побочных эффектов и повышения приверженности лечению [2, 77]. Показан следующий режим дозирования: доза глюкокортикоидов увеличивается до набора пациентом веса в 40 кг, то есть максимальная доза составляет 30 мг в день. Если наблюдаются непереносимые побочные эффекты, дозировку следует постепенно уменьшить на 20–25% [1]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Терапия кортикостероидами системного действия должна проводиться на регулярной основе. Наиболее исследованным и рекомендуемым является регулярный ежедневный прием преднизолона.

При переходе на неамбулаторную стадию заболевания всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется продолжить применение глюкокортикоидов, но в уменьшенной дозировке с целью снижения вероятности развития побочного действия гормонов [1, 2, 12, 77]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Начало терапии глюкокортикоидами на неамбулаторном этапе также является обоснованным [2]. В клинической практике наиболее часто дозы преднизолона снижаются до 0,3 мг/кг/сут.

В случаях, не поддающихся контролю, или в случаях непереносимости побочных эффектов глюкокортикоидов пациентам с МДД/МДБ рекомендуются снижение дозировки на 25–30% либо переход на интермиттирующую терапию с целью уменьшения побочных эффектов действия гормонов [1, 2, 75]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 3.**

Пациентам с МДД/МДБ на неполной дозе кортикостероидов системного действия в случае ухудшения функционального состояния показано повышение дозы кортикостероидов системного действия до рекомендованной ежедневной дозы на массу тела с целью улучшения/стабилизации состояния [2, 12, 75, 77, 78]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Ежедневная доза для преднизолона — 0,75 мг/кг [2, 12, 36, 38, 77, 78].

Не рекомендуется резкое прерывание терапии глюкокортикоидами во избежание возможного развития острой надпочечниковой недостаточности [2, 75]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Снижение дозировки глюкокортикоидов должно происходить в соответствии со стандартным протоколом отмены кортикостероидов системного действия [75]. С родителями должна быть проведена разъяснительная беседа о невозможности резкой отмены кортикосте-

роида системного действия. Необходимо постепенное снижение дозы препарата на 20–25% каждые 2 нед до полной его отмены.

В случае развития синдрома острой надпочечниковой недостаточности в результате резкой отмены глюкокортикоидов с целью купирования данного состояния пациентам с МДД/МДБ рекомендуется экстренное введение гидрокортизона внутримышечно [2, 12, 78]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Детям до 2 лет гидрокортизон вводится в дозе 50 мг. Детям после 2 лет — в дозе 100 мг. Стресс-дозы гидрокортизона 50–100 мг/м²/сут могут потребоваться пациентам, получавшим более 12 мг/м² преднизолона в сутки.

Симптоматическое лечение

Всем пациентам с МДД с возраста 6 лет (ранее — при наличии показаний) независимо от наличия сердечно-сосудистых нарушений с целью профилактики развития кардиомиопатии показано назначение препаратов группы «Ингибиторы АПФ» [14–25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Для пациентов с МДБ данные препараты назначаются при выявлении патологических изменений на ЭКГ или ЭхоКГ. На сегодняшний день мнения о начале применения ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с МДД без патологических нарушений сердечно-сосудистой системы разнятся. Тем не менее, было продемонстрировано, что раннее начало терапии ингибиторами АПФ даже при отсутствии видимой сердечной патологии приводит к замедлению развития сердечно-сосудистых нарушений у этой группы пациентов. Для подбора терапии требуется консультация врача-кардиолога / врача-кардиолога детского [19, 27, 28, 36, 81].

Назначение препаратов группы «Бета-адреноблокаторы» (предпочтение отдается препаратам 24-часового действия для увеличения приверженности терапии) показано пациентам с МДД/МДБ, имеющим жалобы на постоянно учащенное сердцебиение, и/или имеющим по данным исследования синусовую тахикардию в течение суток, и/или систолическую миокардиальную дисфункцию, и/или дилатационное ремоделирование миокарда, и/или клинические признаки сердечной недостаточности, с целью коррекции данных нарушений [2, 14–25, 34]. **Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 3.**

Указанная терапия должна проводиться в соответствии с разработанными клиническими рекомендациями. На сегодняшний день не существует специфических клинических рекомендаций для лечения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с МДД, ввиду чего коррекция данных нарушений проводится в соответствии с общими рекомендациями по лечению сердечно-сосудистых нарушений. Так, например, при признаках желудочковой дисфункции показано назначение бета-адреноблокаторов, при явных признаках сердечной недостаточности может быть рассмотрено применение препаратов из группы диуретиков, антагонистов альдостерона [19, 34, 36, 55, 81]. Для подбора терапии необходима консультация врача-кардиолога / врача-кардиолога детского.

Пациентам с МДД/МДБ, имеющим нарушения ритма сердца, рекомендуется проводить подбор антиаритмической терапии согласно действующим кардиологическим клиническим рекомендациям по конкретным нарушениям ритма сердца с целью коррекции указанных нару-

шений [14–25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Для подбора терапии необходима консультация врача-кардиолога / врача-кардиолога детского.

Пациентам с МДД/МДБ, имеющим систолическую миокардиальную дисфункцию с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, показано проведение терапии препаратами группы «Антагонисты альдостерона» с целью коррекции данного состояния [14–25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Для подбора терапии необходима консультация врача-кардиолога / врача-кардиолога детского.

Пациентам с МДД/МДБ, имеющим систолическую миокардиальную дисфункцию с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, с целью коррекции данного состояния рекомендуется проводить терапию препаратами из группы диуретиков [14–25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Для подбора терапии необходима консультация врача-кардиолога / врача-кардиолога детского.

Сразу после установления диагноза заболевания с целью профилактики остеопении всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проведение исследования уровня 1,25-ОН витамина D в крови и при его снижении назначение препаратов группы «Витамин D и его аналоги» по схемам, разработанным для коррекции дефицита витамина D₂ или дефицита витамина D₃ при МДД [2, 17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Поддержание оптимального уровня витамина D (30–50 нг/мл / 75–125 нмоль/л) на протяжении всего жизненного цикла МДД положительно влияет на течение заболевания и качество жизни больных. Основные клинические результаты устранения дефицита витамина D — предупреждение развития остеопороза (особенно после начала приема глюкокортикоидов), переломов трубчатых костей и позвонков, 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 терапией глюкокортикоидами, нарушением метаболизма и вовлечением печени в патологический процесс возможен пересмотр терапии для более эффективного восполнения дефицита витамина D [82].

При возникновении признаков остеопении и компрессионных переломов позвонков (зачастую бессимптомных или не связанных с тяжелой травмой) либо переломов длинных костей с целью коррекции данных состояний пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проведение терапии препаратами из группы бисфосфонатов [56, 83]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Переломы позвонков, не вызванные тяжелой травмой, и переломы длинных костей являются клиническими проявлениями повышенной хрупкости костной ткани [56, 83]. Для рассмотрения вопросов о необходимости назначения терапии и о целесообразном способе приема препаратов необходима консультация врача-эндокринолога / врача-эндокринолога детского.

Пациентам с МДД и подтвержденным гипогонадизмом с возраста 14 лет с целью нормализации гормонального статуса рекомендуется проведение врачом-эндокринологом заместительной гормональной

терапии тестостероном (группа препаратов «Производные 3-оксоандрост-4-ена») [2, 84–87]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Лечение должно быть согласовано с врачом-эндокринологом / врачом-эндокринологом детским. При выраженной задержке полового созревания у пациентов, получающих терапию глюкокортикоидами, терапия тестостероном может быть рассмотрена с 12 лет. Недавний систематический анализ продемонстрировал, что терапия тестостероном в целом хорошо переносится пациентами с МДД, а преимущества данного лечения превосходят возможные риски развития побочных эффектов. Заместительная терапия тестостероном должна быть начата с небольших доз с медленным повышением до стандартной дозировки [84].

Немедикаментозное лечение

При появлении сложностей с глотанием пациентам с МДД рекомендуется зондовое кормление (кормление тяжелобольного пациента через интестинальный зонд) или совмещение перорального и зондового питания (при сохранении адекватного глотания и отсутствии поперхивания) с целью нормализации режима и процесса питания [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

При сохранении рефлюкса и высоком риске аспирации пациентам с МДД рекомендуется назодуоденальное зондовое кормление (установка назогастрального зонда, кормление тяжелобольного пациента через рот и/или назогастральный зонд) с целью нормализации режима и процесса питания [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

В случае признаков выраженной дисфагии, аспирации, выраженного снижения массы тела или истощения пациентам с МДД рекомендуется установка гастростомы (гастростомия) с целью нормализации режима и процесса питания [2, 88]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Пациентам с МДД рекомендуется регулярная и умеренная физическая активность под контролем родителей / законных представителей, врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.), адекватная состоянию и стадии заболевания с целью обеспечения надлежащей физической активности и предупреждения возникновения контрактур [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Необходима консультация врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.).

При выявленном снижении ФВД $\leq 60\%$ пациентам с МДД/МБД с целью нормализации респираторной функции рекомендуется использование специальных средств (мешок для дыхательного контура многоразового использования — мешок Амбу), устройств для механической инсuffляции-эксуффляции (инсuffлятор-аспиратор) [36, 52, 89–91]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Данное лечение обычно начинают на ранней неамбулаторной стадии.

При ФЖЕЛ $\leq 50\%$, пиковой объемной скорости выдоха ($POS_{выд}$) < 270 л/мин или максимальном экспира-

торном давлении < 60 см H_2O с целью нормализации респираторной функции пациентам с МДД рекомендуется использование ручных или механических приборов, облегчающих откашливание (инсuffлятора-аспиратора), и ручных компрессий грудной клетки или дыхательных упражнений, обеспечивающих дренирование, в комбинации с медицинским электрическим аспиратором (аспиратор назальный с электропитанием) [36, 52, 89–91]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Использование откашливателей является крайне важным, так как слабость дыхательной мускулатуры приводит к невозможности нормально откашляться и повышенному риску развития ателектазов, пневмонии, нарушению диффузионно-перфузионного соотношения и прогрессии дыхательной недостаточности. Откашливатель обычно начинают применять в конце ранней неамбулаторной — начале поздней неамбулаторной стадии болезни.

В случае возникновения симптомов ночной гиповентиляции или других дыхательных нарушений во время сна и при ФЖЕЛ $\leq 50\%$, максимальном инспираторном давлении < 60 см H_2O , сатурации O_2 на момент пробуждения $< 95\%$ или парциальном давлении $CO_2 > 45$ мм рт. ст. пациентам с МДД/МБД в ночное время рекомендуется проведение вспомогательной искусственной вентиляции легких с целью нормализации респираторной функции [36, 52]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Данные мероприятия обычно необходимы на поздней неамбулаторной стадии заболевания.

Неинвазивная вентиляция с двухуровневым положительным давлением (BiPAP) пациентам с МДД/МБД рекомендуется в случае, если, несмотря на ночную вспомогательную искусственную вентиляцию легких, сохраняется сатурация $O_2 < 95\%$ или парциальное давление $CO_2 > 45$ мм рт. ст. в дневное время, с целью профилактики гипотрофии грудной клетки, облегчения одышки и борьбы с гиповентиляцией [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Данные мероприятия обычно необходимы на поздней неамбулаторной стадии заболевания.

Хирургическое лечение

С целью коррекции ортопедических нарушений пациентам с МДД/МБД на амбулаторной стадии заболевания рекомендуется проведение пластики ахиллова сухожилия [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Операции на стопе и ахилловом сухожилии для коррекции эквиноварусной деформации направлены на увеличение объема движений в голеностопном суставе и улучшение ходьбы пациентов. Эти операции показаны при сохранной силе четырехглавой мышцы бедра. Вмешательства на тазобедренном и коленном суставах обычно не рекомендуются.

Не рекомендуется проведение оперативного лечения эквиноварусной деформации (артродез стопы и голеностопного сустава) пациентам с МДД/МБД с целью улучшения позиционирования стоп в инвалидном кресле и для ношения обуви на ранней неамбулаторной стадии в связи с невозможностью самостоятельной ходьбы [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, (уровень достоверности доказательств — 5.** Данное вмешательство может быть сделано исключительно при индивидуальных потенциальных возможностях вертикализации пациента после операции.

Проведение оперативного лечения (артродез позвоночника (спондилодез) с использованием видеоэндоскопических технологий) пациентам с МДД/МДБ рекомендуется в случае наличия искривления позвоночного столба более 20° с целью коррекции сколиоза и улучшения качества жизни [36, 92, 93]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Проведение артродеза позвоночника (спондилодеза) с использованием видеоэндоскопических технологий рекомендуется пациентам с МДД/МДБ на неамбулаторной стадии, имеющим искривление позвоночного столба 20–30°, не достигшим пубертата и не получавшим терапию глюкокортикоидами, с целью улучшения качества жизни [36, 93, 94]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

У данной группы пациентов указанная операция является целесообразной в связи с высоким риском прогрессирования сколиоза. Передний спондилодез, как правило, не требуется, так как спондилодез обычно проводят во второй декаде, когда ожидается незначительный дополнительный продольный рост позвоночника.

У пациентов с МДД/МДБ на поздней амбулаторной стадии рекомендуется избегать хирургических вмешательств, направленных на коррекцию контрактур. Исключение составляют наличие выраженного болевого синдрома, нарушения целостности кожных покровов, выраженного дискомфорта в связи с неправильным позиционированием. В перечисленных случаях хирургическое вмешательство допустимо с целью профилактики осложнений и ухудшения состояния опорно-двигательного аппарата [36, 94]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

С целью лечения конечных стадий сердечной недостаточности, улучшения прогноза и качества жизни рекомендуется определять показания к процедуре искусственного кровообращения и/или трансплантации сердца пациентам с МДД/МДБ с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью до III–IV функционального класса и резистентностью к проводимой терапии [14–25, 95]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

При проведении хирургического вмешательства пациентам с МДД/МДБ рекомендуется применение тотальной внутривенной анестезии с целью профилактики возникновения осложнений во время наркоза [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Применение комбинированного эндотрахеального наркоза повышает риск развития рабдомиолиза и гиперкалиемии. Применение суксаметония хлорида данным пациентам строго противопоказано (возможно развитие рабдомиолиза и гиперкалиемии) [96]. Проведение регионарных методов анестезии (эпидуральная анестезия, спинальная анестезия, спинально-эпидуральная анестезия) может быть затруднено вследствие искривления позвоночника. Перед любым хирургическим вмешательством необходима консультация врача-пульмонолога и врача-кардиолога / врача-кардиолога детского. Кроме того, необходимо обратить внимание, что у пациентов с МДД/МДБ повышен риск развития сердечной и дыхательной недостаточности во время и после операции.

Паллиативная медицинская помощь

Паллиативная помощь — подход, целью которого является улучшение качества жизни пациентов и членов

их семей, оказавшихся перед лицом жизнеугрожающего заболевания. Эта цель достигается путем предупреждения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению, тщательной оценке и купированию боли и других тягостных физических симптомов, а также оказанию психосоциальной и духовной поддержки [97]. Главная задача паллиативной помощи — достижение, поддержка, сохранение и повышение, насколько это возможно, качества жизни пациента. Однако определить, что такое «качество жизни», может только сам пациент, нуждающийся в паллиативной помощи [98]. Важно не противопоставлять паллиативную помощь и активное (интервенционное) лечение, а взаимно их дополнять.

Оказание доступной паллиативной медицинской помощи детям с МДД/МДБ, комплексно осуществляемой сотрудниками медицинских организаций и их подразделений, оказывающих специализированную паллиативную медицинскую помощь детям, рекомендуется в регулярном взаимодействии с семьей для обеспечения потребностей пациента и его законных представителей на различных этапах заболевания [50, 63, 64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Пациентам с прогрессирующей МДД и прогрессирующей МДБ, нуждающимся в оказании паллиативной медицинской помощи, необходимо проводить патронаж выездной патронажной бригадой отделения выездной патронажной паллиативной медицинской помощи детям с целью оказания паллиативной специализированной медицинской помощи [99–101]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

В настоящее время доказано, что регулярная умеренная физическая нагрузка, физическая терапия и реабилитация пациентов способны изменить траекторию естественного течения МДД/МДБ: продлить способность к самостоятельному передвижению, предотвратить развитие тяжелых инвалидизирующих контрактур и осложнений, повысить продолжительность и качество жизни пациентов, улучшить их функциональный и социальный статус. Реализация этой концепции возможна только в формате персонализированной физической терапии и реабилитации.

Цели необходимо определять как при повседневной работе с ребенком — более долгосрочные цели, так и с каждым приходом ребенка на курс реабилитации в реабилитационный центр — краткосрочные и отсроченные цели.

Реабилитация пациентов с МДД/МДБ — каждодневная многолетняя работа семьи. Медики могут оценить состояние, задать вектор движения, составить список процедур и обучить, но обязательна ежедневная работа семьи. Необходимо всемерно поддерживать семью, с тем чтобы они понимали необходимость каждодневной работы с ребенком и делали назначенные процедуры без ошибок.

Для оказания данного вида помощи требуется участие врача физической и реабилитационной медицины, врача по медицинской реабилитации или другого врача, выполняющего функцию специалиста по медицинской реабилитации (врача по лечебной физкультуре, врача-физиотерапевта, врача-рефлексотерапевта, врача травматолога-ортопеда, врача-невролога и др.). Врач физической и реабилитационной медицины, врач по медицинской реабилитации или врач, выполняющий его функцию,

осуществляют мониторинг и применение программ реабилитации, адаптацию/настройку под индивидуальные потребности пациента в соответствии с Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) в зависимости от стадии заболевания, уровня мобильности и наличия/отсутствия сопутствующих заболеваний [102].

При необходимости к консультированию и реабилитационной помощи подключаются врач-нейрохирург, врач сурдолог-оториноларинголог, а также логопед, дефектолог и другие специалисты.

Пациентам с МДД/МДБ необходима максимальная поддержка функций скелетно-мышечного аппарата для предупреждения и минимизации вторичных осложнений (развитие контрактур, мышечных атрофий, компенсаторной деформации скелета, остеопении, остеопороза). Показаны регулярные умеренные физические нагрузки. При проведении реабилитационных мероприятий следует избегать чрезмерных (максимальных) нагрузок, эксцентрических упражнений с высоким сопротивлением [103].

Методы реабилитации МДД/МДБ делятся на нетехнические (к ним относятся физическая терапия — лечебная физкультура, ходьба, плавание, велосипед и др.) и технические (ортезирование конечностей), а также механические и роботизированные методы (механотерапия, вертикализация, применение реабилитационных тренажеров).

При проведении реабилитационных мероприятий необходимо:

- стараться встроить физическую терапию и регулярную физическую активность в повседневную активность ребенка, сформировать на их основе образ его жизни;
- учитывать, что доминирующим симптомом у детей является усталость, а значит — распределять физическую нагрузку на весь день («понемногу, но часто»);
- действовать упреждающим образом — ставить цели реабилитации на ближайшие несколько месяцев с учетом текущего скелетно-мышечного статуса пациента и прогнозируемых ухудшений.

Реабилитационные программы

В зависимости от ведущих клинических симптомов пациентам с МДД/МДБ могут быть назначены различные реабилитационные программы.

1. Методы физической реабилитации:

- активное и пассивное растягивание (самостоятельное и с посторонней помощью) 5–6 раз в неделю не менее 60 с на каждую мышечную группу;
- длительное вытяжение с использованием позиционирования, шинирования;
- ортезирование и тейпирование;
- приспособления для вертикализации (вертикализатор, кровать-вертикализатор, параподиум-вертикализатор), ходьбы и ортопедическая обувь;
- кинезиотерапия, в том числе гидрокинезиотерапия (лечебная физкультура в бассейне; проводится при температуре воды 30–33 °С, что является оптимальными температурными рамками для наилучшего метаболизма мышц) при заболеваниях сердца и перикарда, гидрокинезиотерапия с использованием подводных тренажеров при заболеваниях сердца и перикарда;
- механотерапия, безнагрузочные мотометоды (механотерапия, роботизированная механотерапия, аппаратные стато-кинетические нагрузки, лечебная физ-

культура с использованием тренажера, лечебная механотерапия в воде), тренировки с биологической обратной связью по координации движений (стабилоплатформа) для поддержания функциональных возможностей мышц и улучшения координации движений, тренировки с биологической обратной связью по опорной реакции, упражнения лечебной физкультуры с использованием подвесных систем, имитация ходьбы со стабилизацией, балансотерапия.

2. Физические нагрузки: для предотвращения атрофии и вторичных осложнений пациенты с сохранной способностью к самостоятельному передвижению и пациенты на ранней стадии потери способности к самостоятельному передвижению должны регулярно заниматься укреплением мышц в субмаксимальном (легком) режиме под наблюдением инструкторов, медицинского персонала или обученных родителей.

3. Лечебная физкультура:

- при заболеваниях сердца и перикарда: индивидуальные занятия лечебной физкультурой, групповые занятия лечебной физкультурой, лечебная физкультура с биологической обратной связью, лечебная физкультура с использованием тренажеров, тренировка с биологической обратной связью по спирографическим показателям, тренировка с биологической обратной связью по гемодинамическим показателям (артериальное давление);
- при заболеваниях бронхолегочной системы: индивидуальное занятие лечебной физкультурой, групповое занятие лечебной физкультурой, механотерапия, механотерапия на простейших механотерапевтических аппаратах, механотерапия на блоковых механотерапевтических аппаратах, лечебная физкультура с биологической обратной связью, тренировка с биологической обратной связью по динамографическим показателям (по силе), тренировка с биологической обратной связью по опорной реакции, тренировка с биологической обратной связью по подографическим показателям, тренировка с биологической обратной связью по кинезиологическому образцу, тренировка с биологической обратной связью по спирографическим показателям, тренировка с биологической обратной связью по гемодинамическим показателям (артериальное давление), лечебная физкультура с использованием аппаратов и тренажеров;
- при афазии, дизартрии: индивидуальное занятие лечебной физкультурой, тренировка с биологической обратной связью по электромиографии, тренировка с биологической обратной связью по электроэнцефалографии, тренировка с биологической обратной связью по спирографическим показателям, тренировка с биологической обратной связью по гемодинамическим показателям (артериальное давление);
- при дисфагии: тренировка с биологической обратной связью по электромиографии [104];
- восстанавливающие упражнения рекреационной направленности.
- 4. Логопедические занятия при наличии нарушений речи, глотания, жевания, саливации.
- 5. Сурдологическое сопровождение при нарушении слуха.
- 6. Дефектологические занятия при наличии когнитивных нарушений.
- 7. Физиотерапевтические методы реабилитации:
 - локальные тепловые процедуры: аппликации озокерита, парафина, бальнеопроцедуры, термальные

ванночки (например, парафино-озокеритовая аппликация), воздействие парафином на кисти или стопы (парафиновая ванночка), ванны минеральные лечебные;

- иглорефлексотерапия.
- 8. Хирургическое вмешательство при наличии скелетных деформаций (согласно соответствующим клиническим рекомендациям) — см. раздел «Хирургическое лечение».
- 9. Вспомогательные приспособления для компенсации функций и адаптации:
 - кресла-коляски, управляемые пациентом, кресла-коляски, управляемые пациентом / сопровождающим лицом (ручные кресла-коляски);
 - кресла-коляски с электродвигателем, управляемые пациентом / сопровождающим лицом (моторизованные кресла-коляски);
 - кровати с электроприводом адаптационные, кровати адаптационные с ручным управлением, кровати больничные механические, кровати больничные с гидравлическим приводом, кровати больничные стандартные с электроприводом (автоматически регулируемые кровати) [105].

При формулировании реабилитационного диагноза по МКФ и разработке индивидуальной реабилитационной программы важно ранжировать пациентов по степени мобильности:

- ходячие (амбулаторная стадия);
- сидячие (ранняя неамбулаторная стадия);
- лежащие (поздняя неамбулаторная стадия).

Данная функциональная классификация позволяет конкретизировать задачи реабилитации для определенного пациента с учетом его возможностей и потребностей.

Регулярно проводятся физиотерапевтические процедуры, медицинский массаж, лечебная физкультура, логопедия, респираторная терапия (дыхательная гимнастика), обучение самообслуживанию и использованию вспомогательных приспособлений (зависит от возраста ребенка). По показаниям — занятия с логопедом, врачом сурдологом-оториноларингологом.

Неинвазивная респираторная поддержка (создание положительного давления на выдохе) — при развитии гипоксемии. Следует обучить родителей работе с откашливателем или мешком Амбу.

Большое значение имеет правильный образ жизни с адекватным распределением нагрузок, занятиями лечебной физкультурой под контролем инструктора по лечебной физкультуре.

Ночные шины (голеностопные туторы или ортезы) предотвращают развитие контрактур в голеностопном суставе.

После потери способности передвигаться можно использовать дневные шины, но только не для пациентов, которые еще могут ходить.

Длинные шины для ног (коленно-голеностопные ортезы (ортезы для нижней конечности)) используются в период, когда очень сложно или невозможно ходить. Применение таких ортезов может предотвратить деформацию суставов.

Устройства для создания стоячего положения (вертикализаторы, кресла с электрическим приводом, приспособления для помощи при вставании) рекомендуются в случае, когда пациент уже не может ходить.

При появлении сгибательных установок и тугоподвижности в пальцах рук применяются поддерживающие шины для кисти (ортезы для верхней конечности).

Регулярное наблюдение за осанкой — предупреждение формирования симметричных контрактур у пациентов, которые способны передвигаться, правильная поза сидения в кресле-коляске, которая поддерживает позвоночную и тазовую симметрию, а также вытягивание позвоночника. Использование фиксации позвоночника (применение корсетов) не является альтернативой для проведения и откладывания хирургического вмешательства, но может применяться в случаях, когда хирургическое вмешательство невозможно или еще не выбран оптимальный метод его проведения.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью составления плана реабилитации рекомендуется прием врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.), — первичный и повторный [106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** В зависимости от показаний могут применяться методы, перечисленные в начале раздела.

Мероприятия по адаптации к условиям макросреды рекомендуются пациентам с МДД/МДБ, имеющим двигательные нарушения, с целью повышения качества жизни [106–108]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Необходимы мероприятия по адаптации домашней (и другой окружающей) обстановки для обеспечения максимальной независимости пациентов за счет безопасности и доступности всех необходимых им средств.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проводить профилактику развития контрактур с целью улучшения качества жизни [1, 2, 106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Необходимо проведение регулярных (4–6 раз в неделю) профилактических растяжений в области лодыжек, колен и бедер, запястий, рук и шеи. Обучение родителей и пациентов правильному выполнению растяжений должно проводиться врачом физической и реабилитационной медицины или врачом, выполняющим его функцию (специалист по медицинской реабилитации: врач по лечебной физкультуре и др.), после чего данные упражнения делаются на регулярной основе. Регулярное и правильное выполнение растяжений является важнейшим условием профилактики развития контрактур.

Для поддержания правильного положения суставов и правильного позиционирования с целью предупреждения формирования контрактур всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется использование ортезов для верхних и нижних конечностей (ортез для локтя/запястья / кисти руки и ортез для бедра/колена / голеностопного сустава / стопы) и/или шин (шина с подложкой многоразового использования) [1, 2, 109, 110]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Ортезы представляют собой технические средства реабилитации, используемые для изменения структурных и функциональных характеристик нервно-мышечной и скелетной систем и обеспечивающие, в зависимости от медицинских показаний, ортопедическую коррекцию, разгрузку, фиксацию, активизацию двигательных функций. Суммарное время нахождения в ортезах для амбулаторных пациентов — 5 раз в неделю до 8–12 ч в день.

Ортезы должны изготавливаться индивидуально для каждого пациента под контролем врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской

реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.). У амбулаторных пациентов применяются для растяжения в ночное время.

Применение голеностопных ортезов в дневное время может использоваться для растяжения или позиционирования на неамбулаторной стадии заболевания.

Применение коленно-голеностопных ортезов возможно на поздней амбулаторной и неамбулаторной стадии. Во время неамбулаторной стадии могут быть использованы шины на запястье или руку для растяжения длинных и запястных сгибателей/разгибателей пальцев. Серийное гипсование может применяться как на амбулаторной, так и на неамбулаторной стадии.

Пациентам с МДД/МДБ рекомендуется рассмотреть оказание услуг по медицинской реабилитации детей с нейроортопедической патологией методами лечебного тейпирования с целью уменьшения нагрузки на мышцы [111]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Данная методика может использоваться у детей с МДД/МДБ. Тейп (лента адгезивная для кинезиотейпирования) способен принимать на себя часть нагрузки мышцы, тем самым давая пациенту почувствовать работу этой мышцы.

В зависимости от степени мобильности пациентам с МДД/МДБ рекомендуется применение реабилитационных и адаптированных для инвалидов медицинских изделий (вертикализатор, кровать-вертикализатор, параподиум-вертикализатор) с целью максимального сохранения возможности вертикализации [1, 2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

При заболеваниях бронхолегочной системы, сердца и перикада пациентам с МДД/МДБ рекомендуется лечебная физкультура (дренирующие дыхательные упражнения) с целью улучшения функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, а также общего физического состояния [1, 2, 112–115]. **Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 2.**

Необходимо избегать упражнений с высоким сопротивлением, обязательно следить за выполнением упражнений во избежание перенапряжения. Крайне важно иметь достаточный отдых между упражнениями, а также соблюдать осторожность в отношении потенциально сниженной кардиореспираторной способности и риска повреждения мышц даже при хорошем клиническом функционировании. Возможны такие виды активности, как плавание, езда на велосипеде [106, 114, 116]. Занятия плаванием полезны и приятны пациентам с МДД/МДБ. Вода нейтрализует действие силы гравитации, что позволяет ребенку по-другому почувствовать свое тело. Плавание — хорошая аэробная тренировка. Это вариант активной лечебной физкультуры для ребенка с МДД/МДБ. Кроме того, плавание повышает эмоциональный фон детей. Метод не имеет абсолютных противопоказаний при МДД/МДБ. Первые несколько занятий должны проходить не только с родителями, но и с инструктором, который обучит родителей. Перед каждым занятием необходимо оценить соматическое благополучие ребенка.

При наличии речевых нарушений пациентам с МДД/МДБ рекомендуются регулярные занятия с логопедом, при необходимости — прием (осмотр, консультация) врача сурдолога-оториноларинголога первичный и повторный с целью диагностики и коррекции симптомов первичной и вторичной задержки речевого разви-

тия, таких как дизартрия, на фоне заболевания [2, 46].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.

Пациентам с МДД/МДБ могут проводиться:

- медико-логопедическое исследование при дисфагии, афазии, дизартрии;
- медико-логопедическая процедура при дисфагии, афазии, дизартрии;
- медико-логопедическая тонально-ритмическая процедура;
- медико-логопедическая процедура с использованием интерактивных информационных технологий.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендованы при необходимости регулярные занятия с медицинским психологом с целью коррекции психологического состояния [1, 50, 117]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Психологическая поддержка является важным элементом успешной социализации пациентов с МДД/МДБ. Кроме того, она может потребоваться и родственникам пациента. Следует регулярно проводить оценку психологического статуса пациента и его близких, вовремя оказывать психологическую помощь. При необходимости медикаментозной коррекции психических расстройств должен привлекаться врач-психиатр.

Реабилитация амбулаторных пациентов

Для амбулаторных пациентов сохраняется приоритетность принципов регулярной умеренной физической нагрузки и внедрения физической терапии в повседневную жизнь ребенка с целью увеличения продолжительности амбулаторного периода и профилактики вторичных осложнений заболевания. Реабилитационные цели для амбулаторных пациентов:

- повышение выносливости / толерантности к физическим нагрузкам;
- повышение мобильности;
- замедление прогрессирования мышечной слабости, потери функции и формирования атрофий бездействия;
- улучшение функционирования рук и ног;
- создание условий для развития и нормального функционирования внутренних органов и предупреждение сколиотической деформации позвоночника;
- разработка суставов и профилактика образования контрактур;
- формирование и поддержание симметричности позы;
- профилактика и коррекция когнитивных и речевых нарушений;
- обучение бытовым навыкам и навыкам самообслуживания в среде.

Амбулаторным пациентам с МДД/МДБ с целью облегчения двигательной активности рекомендовано ношение легкой и удобной либо ортопедической обуви [106, 118]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

В ночное время рекомендуется использовать ортезы для голеностопных суставов с целью облегчения и сохранения ходьбы [106, 119]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

При ограниченной выносливости или при необходимости передвижения на большие расстояния с целью увеличения мобильности рекомендуется применение адаптированных средств передвижения — кресел-колясок активного типа (кресла-коляски, управляемые пациентом, кресла-коляски, управляемые пациентом / сопрово-

ждающим лицом (ручные кресла-коляски); кресла-коляски с ручным приводом; кресла-коляски для инвалидов с ручным приводом; кресла-коляски с электродвигателем, управляемые пациентом / сопровождающим лицом, и др.) [105, 106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

С целью профилактики развития контрактур голеностопного сустава рекомендуется использование реабилитационных и адаптированных для инвалидов медицинских изделий — опор для спины (опоры функциональные для сидения для детей-инвалидов), отвечающих всем требованиям правильного позиционирования, с подставкой для стоп и механизмом регулирования угла наклона [105, 106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Реабилитация неамбулаторных сидячих пациентов

Для сидячих пациентов важно соблюдение как принципа дозирования физической нагрузки, так и принципа внедрения физической терапии в образ жизни ребенка. Одно из ведущих и любимых положений таких пациентов — положение сидя, которое в силу основного симптома заболевания (слабости скелетных мышц, неспособности к самостоятельному изменению положения тела / позы (перемещаться в положении сидя) и погрешностей постурального контроля) способно формировать несимметричный паттерн посадки с неравномерным распределением опоры на кости таза (справа/слева) с перекосом таза (надтазового генеза за счет сколиоза) и быстро провоцировать развитие сколиотической деформации позвоночника. В связи с этим особое внимание должно уделяться симметричному развитию телосложения пациентов и правильному позиционированию.

Реабилитационные задачи для сидячих пациентов:

- повышение мобильности;
- замедление прогрессирования мышечной слабости, потери функции и формирования атрофий бездействия;
- улучшение функционирования рук;
- создание условий для развития и нормального функционирования внутренних органов;
- разработка суставов и профилактика образования контрактур;
- формирование и поддержание симметричности позы;
- предупреждение сколиотической деформации позвоночника и перекоса таза;
- профилактика и коррекция речевых нарушений, нарушений саливации, жевания и глотания;
- обучение бытовым навыкам и навыкам самообслуживания в среде.

С целью минимизации развития деформаций сидячим пациентам с МДД/МДБ рекомендуется использование ортезов для голеностопных и коленных суставов [106, 119]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Минимальная частота пребывания в ортезах — 5 раз в неделю.

С целью обеспечения общей мобильности сидячим пациентам с МДД/МДБ рекомендуются средства передвижения адаптированные (кресла-коляски, управляемые пациентом, кресла-коляски, управляемые пациентом / сопровождающим лицом (ручные кресла-коляски); кресла-коляски с ручным приводом; кресла-коляски для инвалидов с ручным приводом; кресла-коляски с ручным приводом с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы и тела для инвалидов и детей-инвалидов,

в том числе для больных ДЦП (индивидуализированные кресла-коляски с ручным приводом с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы, рук, ног и тела, комбинатные и прогулочные) и изготовленные индивидуально по объемной трехмерной модели задней поверхности тела ложементы, установленные на колесную базу кресла-коляски) [106, 120]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

При подборе колясок следует руководствоваться максимальной функциональной независимостью и комфортностью пребывания пациента в кресле; предпочтение следует отдавать коляскам активного типа и коляскам с электроприводом.

Эрготерапия сидячим пациентам с МДД/МДБ рекомендуется для оказания помощи ребенку в повседневной жизни, развития и поддержания ежедневно используемых им навыков [2, 106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Следует привлекать специалиста по эрготерапии (врача физической и реабилитационной медицины, врача по медицинской реабилитации или другого врача, выполняющего его функцию) как при подборе программы физических упражнений и растяжения, так и для рекомендаций относительно социальных взаимодействий, таких как посещение учебных заведений, выбор профессии и участие в социальных активностях.

Реабилитация лежачих пациентов

Основное положение этих пациентов в домашних условиях — положение лежа, которое опасно формированием привычных (запоминающихся) порочных установок конечностей и их сегментов ввиду действия сил гравитации на конечности и отсутствия способности пациента к антигравитационным движениям, а также возникновением осложнений. Так, характерная для таких детей (в силу слабости мышц-аддукторов бедер) поза лежа на спине с повернутыми наружу бедрами способствует не только формированию паралитических вывихов тазобедренных суставов, но и возникновению тяжелых пролежней на больших вертелах бедер. Очень важно в этом контексте, чтобы положение больного в постели и на любой другой поверхности было функционально выгодным и предотвращало возможность реализации порочных установок и их осложнений. С этой целью рекомендуются частые смены положения тела в постели; использование подручных средств, которые могут легко изменять свою форму и принимать вес конечности на себя, тем самым имитируя антигравитационное действие.

Реабилитационные задачи для лежачих пациентов:

- увеличение объема и амплитуды активных/пассивных движений в любом сегменте тела и конечностей;
- улучшение движений в положении лежа на спине;
- улучшение движений рук;
- создание условий для развития и нормального функционирования внутренних органов;
- замедление развития атрофий бездействия;
- разработка суставов и профилактика образования контрактур;
- профилактика и коррекция речевых нарушений, нарушения саливации, жевания и глотания.

Нетехнические методы реабилитации лежачих пациентов

Лежачим пациентам с МДД с целью увеличения объема и амплитуды движений и профилактики развития

контрактур и вторичных инфекционных осложнений рекомендуется выполнять упражнения лечебной физкультуры с использованием подвесных систем [106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Во время занятий физической терапией с лежащими пациентами удобно подвешивать сегменты конечностей. Такой способ подходит для применения как на верхних (плечи), так и на нижних конечностях (бедро-колени-голень). Например, для сохранения функциональной активности верхних конечностей можно использовать метод устранения сил гравитации путем подвешивания проксимальных сегментов верхних конечностей на лентах, тем самым обеспечив возможность движений всей верхней конечности.

Технические методы/средства реабилитации (ТСР) лежачих пациентов

Постуральный менеджмент включает в себя правильное позиционирование (в положении стоя — вертикализация (суммарно не менее 1 ч в день), пребывание в течение дня в правильном положении сидя), ортезирование конечностей и использование специализированных и адаптированных приспособлений для позиционирования (системы для ортостатической поддержки, включающие в себя валики, формованные подушки различной жесткости и конфигурации) с целью придания необходимого функционального положения с необходимой фиксацией туловища, поддержкой головы и верхних конечностей. Суммарное время нахождения в ортезах — до 8–12 ч в день. Минимальная частота применения ортезов для лежачих пациентов — 5 раз в неделю [121].

Сидячим пациентам с МДД/МДБ с целью обеспечения общей мобильности рекомендуется использование прогулочных кресел-колясок с электрическим приводом с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы, рук, ног и тела (для инвалидов и детей-инвалидов) [106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Для пребывания в положении сидя используются опоры для сидения или кресла-коляски комнатные с дополнительной фиксацией (поддержкой) головы, ног, рук и тела. Сидение в техническом средстве должно проводиться в таторах на голеностопные суставы. Пребывание в правильном положении сидя рекомендовано суммарно до 6 ч в день. В качестве дополнительных функций в средстве для сидения должны выступать функциональный подголовник, обеспечивающий боковую и переднезаднюю стабилизацию головы и не ограничивающий возможности движения головой, сиденье с регулируемой глубиной, шириной и углом наклона. Конструктивно сиденье разделено на тазовую и бедренные части, что позволяет максимально полно решать имеющиеся у пациента проблемы с балансом и симметрией, вызванные вторичными ортопедическими осложнениями. Дополнительную фиксацию обеспечивают регулируемая по высоте и углу наклона спинка, фиксатор туловища (жилет), предохранительный тазовый пояс, регулируемые подлокотники, отдельные регулируемые подножки с фиксаторами стоп. Также целесообразно использование приставного столика, противопролежневой подушки.

Пребывание в положении сидя рекомендуется лежачим пациентам с МДД/МДБ с целью профилактики ортопедических осложнений основного заболевания и создания физиологических условий для нормального развития и функционирования внутренних органов [106]. **Уровень**

убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.

Амбулаторным пациентам с МДД/МДБ для предотвращения и замедления процесса образования контрактур суставов конечностей рекомендуется ежедневное использование ортезов на нижние конечности (ортезы для бедра/колена / голеностопного сустава / стопы), изготовленных индивидуально (например, таторы на голеностопные суставы — для сидения) [106]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный (при необходимости), при наличии показаний — членам их семей или их официальным представителям с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики при планировании беременности [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Семьям с детьми, больными МДД/МДБ, показано медико-генетическое консультирование с целью определения генетического риска. Как и при других Х-сцепленных заболеваниях, при МДД/МДБ для каждой беременности риск рождения больного ребенка составляет 25% — при условии, что мать первого больного является гетерозиготной носительницей болезни. В семьях, где есть ребенок, больной МДД/МДБ, возможно проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Проведение дородовой диагностики показано и в случае, если мать больного не является носительницей заболевания, что обусловлено возможностью наличия у нее герминального мозаицизма (15% риск, если в семье есть ребенок с МДД). Для этого родителям необходимо обратиться в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры.

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9–11-й нед беременности и/или клеток амниотической жидкости, пуповинной крови на 20–22-й нед беременности. Оптимальным является исследование биоптата хориона: при неблагоприятном прогнозе беременности может быть прервана в сроки обычного медицинского аборта. Преимплантационная генетическая диагностика эмбриона (с использованием экстракорпорального оплодотворения) проводится матери пациента с МДД/МДБ, а также женщинам с подтвержденным гетерозиготным носительством мутации в гене *DMD* с целью предотвращения повторного рождения ребенка с МДД/МДБ.

Проведение молекулярно-генетической диагностики необходимо матерям пациентов и сибсам, в том числе женского пола.

Рекомендуется всем пациентам с МДД/МДБ проводить вакцинацию против гриппа и пневмококка с целью профилактики соответствующих инфекций [36, 50, 122, 123]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Вакцинация проводится детям с МДД/МДБ согласно национальному календарю профилактических прививок. Вакцинацию живыми вакцинами целесообразно завер-

шить до начала приема кортикостероидов системного действия [1, 2, 3].

Рекомендуется всем пациентам с МДД/МДБ, независимо от степени обездвиженности, проводить обучение всем мерам предосторожности с целью профилактики падения и переломов [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Снижение минеральной плотности костей является частым проявлением у пациентов с МДД. Неустойчивость при ходьбе, сложность поддержания равновесия в результате мышечной слабости в сочетании с остеопорозом угрожают возникновением переломов костей и позвоночника. Проводить обучение может как лечащий врач-невролог, так и врач физической и реабилитационной медицины или врач, выполняющего его функцию (специалист по медицинской реабилитации: врач по лечебной физкультуре и др.).

Диспансерное наблюдение

Регулярное наблюдение и обследование специалистами мультидисциплинарной команды является важным аспектом введения пациентов с МДД/МДБ.

С целью оценки основных параметров кровотока и наличия воспалительных процессов всем пациентам с МДД/МДБ показан клинический анализ крови (исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, исследование скорости оседания эритроцитов) [42, 45]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Частота — не реже 1 раза в 6 мес.

Пациентам с установленным диагнозом МДД/МДБ при подозрении на наличие дыхательных нарушений показано проведение исследования кислотно-основного состояния и газов крови с целью оценки степени компенсации дыхательных нарушений и определения тактики респираторной поддержки [124, 125]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Изменения в кислотно-щелочном равновесии возникают на далеко зашедших стадиях дыхательной недостаточности. Для своевременной диагностики желательно использовать более информативные инструментальные методы исследования (капнометрию и др.). Декомпенсация дыхательных нарушений констатируется при наличии гиперкапнии и ацидоза.

Всем пациентам с МДД/МДБ необходим первичный и повторный прием врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.), с целью мониторинга состояния и проведения реабилитационных мероприятий [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** (См. раздел «Медицинская реабилитация».)

Всем пациентам с МДД/МДБ до момента завершения полового созревания и завершения роста проводится оценка роста (антропометрические исследования) каждые 6 мес с целью профилактики развития его задержки [2, 88, 126]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Оценку роста могут проводить врач-невролог или врач-педиатр, регулярно наблюдающие пациен-

та. В качестве задержки роста следует расценивать любой из следующих признаков: скорость роста менее 4 см/год, показатель роста < 3-го перцентиля, изменение в направлении сверху вниз перцентиля роста [127]. В случае выявления задержки роста пациента следует направить на консультацию врача-эндокринолога.

Всем пациентам с МДД/МДБ начиная с 9 лет проводится оценка полового созревания каждые 6 мес с целью своевременного диагностирования отставания полового развития [2, 86, 87] и с целью контроля лабораторных показателей [46]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Оценку полового созревания могут проводить врач-невролог или врач-педиатр, регулярно наблюдающие пациента. Объем яичек < 4 см³ в возрасте 14 лет и старше следует расценивать как четкий признак задержки полового созревания [127]. В случае выявления задержки полового созревания необходим прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога / врача-эндокринолога детского (первичный и повторный — при необходимости) с целью своевременной диагностики эндокринных нарушений [2, 86, 87, 126]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — не менее 1 раза в 6 мес.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня общего белка, креатинина, мочевины в крови, определение активности АЛТ, АСТ, ГГТ в крови) с целью оценки состояния печени и почек [41–45]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Также при необходимости проводят исследование уровня глюкозы, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, общего кальция, ионизированного кальция, неорганического фосфора в крови с целью оценки кальциево-фосфорного обмена. Частота — 1 раз в 12 мес для ходячих пациентов, 1 раз в 6 мес для неходячих пациентов. Чаще — по необходимости.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется исследование уровня 1,25-ОН витамина D в крови с целью мониторинга и своевременной коррекции при необходимости [2, 55]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Ежегодно, чаще — по необходимости.

При выявлении изменения данных показателей необходимо направить пациента на консультацию врача-эндокринолога и проводить соответствующую медикаментозную коррекцию. Пациенты с МДД/МДБ, особенно получающие терапию кортикостероидами системного действия, должны регулярно обследоваться на наличие гипокальциемии и дефицита витамина D. Назначение препаратов группы «Витамин D и его аналоги» также может применяться в профилактических целях, в особенности в осенне-зимний период.

Пациентам с клиническими проявлениями сердечной недостаточности (отеки/пастозность подкожной жировой клетчатки, одышка, тахикардия (последняя — только в сочетании с другими перечисленными симптомами), увеличение печени) рекомендуется исследование уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в крови с целью своевременной диагностики сердечной недостаточности,

дифференциальной диагностики с одышкой, вызванной респираторными нарушениями, для решения вопросов о старте/коррекции кардиотропной терапии [16, 128, 129]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Пациентам с МДД/МДБ с подозрением на нарушение функции почек рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи с целью контроля функции почек [46]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Объем исследований и дальнейшая тактика диагностики определяются врачом-нефрологом.

Инструментальные исследования

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется регулярное проведение ЭКГ и ЭхоКГ с целью выявления нарушений работы сердца [8, 27, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Не реже 1 раза в год. При возможности и необходимости ЭхоКГ может быть заменена на МРТ сердца и магистральных сосудов. По назначению врача-кардиолога также должно применяться холтеровское мониторирование сердечного ритма.

Пациентам с МДД/МДБ, имеющим признаки сердечной недостаточности, которым вследствие узкого ультразвукового окна невозможно проведение трансторакальной ЭхоКГ, рекомендуется проведение МРТ сердца и магистральных сосудов с целью мониторинга и своевременной коррекции прогрессирования сердечной недостаточности [14–25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Пациентам с МДД/МДБ, у которых по данным рутинной ЭКГ выявлены нарушения ритма и/или проводимости сердца либо имеются жалобы на неритмичное сердцебиение, пресинкопальные/синкопальные состояния, а также всем пациентам с МДД/МДБ старше 17 лет (последним — вне зависимости от наличия жалоб или изменений на ЭКГ) рекомендуется проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма в течение 24 ч с целью своевременной диагностики указанных состояний [14–25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Пациентам с МДД/МДБ, имеющим признаки выраженного миокардиального фиброза, рекомендуется проведение МРТ сердца с контрастированием с целью своевременной диагностики и мониторинга прогрессирования указанного состояния [14–25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Пациентам с МДД/МДБ с клиническими симптомами нарушения осанки рекомендуется проведение рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника (или КТ позвоночника (один отдел)) с целью мониторинга прогрессирования деформаций позвоночника и оценки их степени, а также определения возможности и степени хирургического вмешательства при необходимости [56–59]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 3.**

Как правило, сколиотическая деформация позвоночника у пациентов с МДД/МДБ проявляется после того, как пациент становится неамбулаторным. Исследование проводится пациентам с нарушением осанки 1 раз в год после того, как пациент становится неамбулаторным, и далее 1 раз в 6 мес при прогрессировании сколиоза.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проведение рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника с целью исключения остеопороза и определения его степени, а также при подготовке к ортопедическому хирургическому вмешательству [32, 33, 36, 61, 130, 131]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Проводится детям старше 6 лет с частотой 1 раз в год.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проведение исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости — исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов, пульсоксиметрии, определение парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрия), начиная с ранней неамбулаторной стадии, с целью своевременной диагностики нарушений функции дыхания [13, 36, 47–49]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 3.**

Определение ФВД проводится методом спирометрии с измерением всех основных показателей (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС_{25–75}, МОС_{25–75}, ПОС_{выд}) 1 раз в год, при снижении показателей ФЖЕЛ менее 60% — 1 раз в 6 мес.

Пациентам с МДД/МДБ при наличии жалоб, соответствующих гипоксемии (дневная сонливость, головные боли, утомляемость, ночные кошмары, необъяснимое снижение массы тела при адекватном питании), и/или данных о снижении ФЖЕЛ менее 50%, и/или выявлении снижения сатурации по данным ночной пульсоксиметрии менее 94% с целью выявления синдрома обструктивного апноэ сна, выявления ранней дыхательной недостаточности и решения вопроса о применении вспомогательных методов респираторной поддержки рекомендуется проведение кардиореспираторного мониторинга (дистанционное наблюдение за показателями частоты сердечных сокращений и дистанционное наблюдение за функциональными показателями внешнего дыхания) в стационаре [32, 33, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — 1 раз в 6 мес.

При возможности показано применение капнографии как наиболее чувствительного метода диагностики ранней дыхательной недостаточности [13, 36, 47–49, 130, 131].

Иные методы

При наблюдении пациентов с МДД/МДБ рекомендуется применять мультидисциплинарный подход с целью коррекции терапии и динамического мониторинга [72]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Пациентам с МДД/МДБ, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем, показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-невролога, врача-пульмонолога, врача-кардиолога детского, врача-кардиолога, врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога детского, 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 физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалиста по медицинской реабилитации: врача по лечебной физкультуре и др.), врача по паллиативной медицинской помощи, а также врачей других специальностей. Кроме того, необходима разработка индивидуальной программы логопедической реабилитации.

Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный (при необходимости) с целью оценки и наблюдения в динамике неврологического статуса, моторных функций, объема движений и коррекции терапии [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота наблюдения для амбулаторных пациентов — 1 раз в 12 мес, для неамбулаторных пациентов — 1 раз в 6 мес.

Оценка моторных функций и объема движений может также проводиться врачом физической и реабилитационной медицины или врачом, выполняющим его функцию (специалист по медицинской реабилитации: врач по лечебной физкультуре и др.).

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью максимального сохранения двигательных функций и профилактики контрактур крупных суставов рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача физической и реабилитационной медицины или врача, выполняющего его функцию (специалист по медицинской реабилитации: врач по лечебной физкультуре и др.), первичный и повторный [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — не реже 1 раза в 6 мес.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью своевременной диагностики эндокринологических нарушений рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога / врача-эндокринолога детского первичный и повторный [2, 86, 87, 126]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — 1 раз в 12 мес, чаще — в случае выявления задержки полового развития, задержки роста, нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета, ожирения, синдрома Кушинга, а также других возможных побочных эффектов терапии кортикостероидами системного действия с целью дополнительной диагностики и необходимой медикаментозной коррекции.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью определения необходимости и тактики оперативной коррекции ортопедических нарушений рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача травматолога-ортопеда первичный и повторный (при необходимости) [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — по показаниям, но не реже 1 раза в 12 мес.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью контроля веса, выявления симптомов дисфагии, наличия нарушения стула (запоров), гастроэзофагеального рефлюкса, побочных эффектов приема кортикостероидов системного действия со стороны желудочно-кишечного тракта и их последующей медикаментозной коррекции рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный и повторный (при необходимости) [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — по показаниям.

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуется проведение исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости — исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов, пульсоксиметрии, определение парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрия), начиная с ранней неамбулаторной стадии, с целью своевременной диагностики нарушений функции дыхания [13, 36, 47–49]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Частота проведения спирометрии для оценки ФВД с измерением всех основных показателей (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС_{25–75}, МОС_{25–75}, ПОС_{выд}) — не реже 1 раза в 6 мес. На амбулаторной стадии заболевания следует проводить обучение пациентов проведению спирометрии. Пациентам следует рекомендовать иметь дома пульсоксиметр для регулярного измерения сатурации.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью выявления обструктивного апноэ сна или других признаков нарушения дыхания во сне рекомендуется проведение капнографии во время сна, начиная с ранней амбулаторной стадии [29, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Данный метод особенно рекомендуется проводить пациентам с избыточным весом, получающим кортикостероиды системного действия.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью диагностики, мониторинга состояния и коррекции симптомов дыхательной недостаточности рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный и повторный (при необходимости) [51]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** На момент постановки диагноза и далее. Начиная с поздней амбулаторной стадии — 1 раз в год, начиная с ранней неамбулаторной стадии — 1 раз в 6 мес, чаще — по показаниям.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью диагностики, мониторинга состояния и коррекции патологии сердечно-сосудистой системы рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога / врача-кардиолога детского первичный и повторный [27, 36, 56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Частота — на момент постановки диагноза и далее не реже 1 раза в год.

Наблюдение может быть более частым по мере прогрессирования болезни и развития сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, всем пациентам с МДД/МДБ необходимы консультация врача-кардиолога / врача-кардиолога детского, а также регистрация ЭКГ и проведение ЭхоКГ перед плановым оперативным вмешательством [36, 56].

Всем пациентам с МДД/МДБ рекомендуются регулярная регистрация ЭКГ и проведение ЭхоКГ для выявления нарушений работы сердца [8, 27, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Частота — не реже 1 раза в год. При возможности и необходимости ЭхоКГ может быть заменена на МРТ сердца и магистральных сосудов. По назначению врача-кардиолога должно также применяться холтеровское мониторирование сердечного ритма.

С целью регулярного скрининга психоэмоционального состояния пациента и ухаживающих за ним лиц всем пациентам с МДД/МДБ рекомендован прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторный для оказания индивидуальной, групповой, семейной психологической помощи [1, 50, 117]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — по показаниям.

В случае развития / подозрения на появление поведенческих эмоциональных расстройств пациентам с МДД/МДБ рекомендован прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный и повторный с целью диагностики и назначения терапии [1, 50, 117]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — по показаниям.

Всем пациентам с МДД/МДБ обязательно ежегодное проведение рентгеноденситометрии с целью своевременной коррекции получаемого лечения по поводу остеопении и остеопороза [33, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

Снижение минеральной плотности костей является частым симптомом у пациентов с МДД/МДБ. Неустойчивость при ходьбе, сложность поддержания равновесия в результате мышечной слабости в сочетании с остеопорозом угрожают возникновением переломов костей и позвонков. Все пациенты с МДД/МДБ независимо от степени обездвиженности (например, нуждающиеся в кресле-коляске) должны быть обучены всем мерам предосторожности для профилактики падения и переломов в быту. Кроме того, пациенты и члены семьи должны быть информированы обо всех последствиях невнимательного отношения к проблеме остеопороза.

Всем пациентам с МДД/МДБ с целью коррекции питания и назначения диеты рекомендован прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный и повторный [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Всем пациентам с МДД/МДБ перед плановым оперативным вмешательством рекомендуются прием (осмотр, консультация) первичный и повторный (при необходимости) врача-кардиолога / врача-кардиолога детского, а также регистрация ЭКГ и проведение ЭхоКГ с целью определения возможных противопоказаний к оперативному вмешательству [36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота — не реже 1 раз в 12 мес для неамбулаторных пациентов, чаще — при необходимости.

С целью определения объема необходимой паллиативной помощи всем пациентам с МДД/МДБ показан прием врача по паллиативной медицинской помощи первичный и повторный (при необходимости), а также иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающих специализированную паллиативную медицинскую помощь (при наличии показаний) [132, 133]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию [86]:

- проведение дифференциальной диагностики и установления окончательного диагноза, лечения, требующее круглосуточного медицинского наблюдения;
- подбор оптимального режима и дозы кортикостероидов системного действия;
- подбор специфической терапии в зависимости от вида мутации;
- проведение хирургических вмешательств по коррекции сколиоза, деформации стопы, операции на ахилловом сухожилии;
- лечение остеопороза;
- установка гастростомы;
- состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (нарастающая дыхательная недостаточность, нарушения ритма сердца);
- состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения и реабилитации;

- необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения.

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию [46]:

- острые заболевания, обострения хронических болезней, отравления и травмы, состояния, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационные отделения или отделения интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения;
- серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы — кардит, сердечная недостаточность, аритмия;
- серьезные осложнения со стороны респираторной системы — тяжелая пневмония, аспирация, дыхательная недостаточность 2–3-й степени;
- переломы костей;
- надпочечниковая недостаточность у пациентов, принимающих кортикостероиды системного действия, на фоне лихорадки, рвоты, психологического стресса или хирургического вмешательства [2].

Показания к выписке пациента из медицинской организации [86]:

- отсутствие угрозы жизни пациента;
- отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;
- стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;
- отсутствие необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;
- необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию или учреждение социального обеспечения [2].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

И.В. Анисимова

<https://orcid.org/0000-0003-2667-9042>

С.Б. Артемьева

<https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>

Е.Д. Белоусова

<https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Д.В. Влодавец

<https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

Т.А. Гремякова

<https://orcid.org/0000-0001-7317-3971>

О.С. Грознова

<https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>

В.И. Гузева

<https://orcid.org/0000-0002-7712-1754>

Е.В. Гусакова

<https://orcid.org/0000-0003-3254-0354>

Л.М. Кузенкова

<https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

А.Л. Куренков

<https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

С.И. Куцев

<https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

С.В. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0002-2115-985X>

Л.П. Назаренко

<https://orcid.org/0000-0002-1861-433X>

С.С. Никитин

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

Т.В. Подклетнова

<https://orcid.org/0000-0001-6415-156X>

Е.В. Полевиченко

<https://orcid.org/0000-0003-4534-6526>

А.В. Поляков

<https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Д.И. Руденко

<https://orcid.org/0000-0001-5101-1007>

С.А. Репина

<https://orcid.org/0000-0001-5244-3901>

С.О. Рябых

<https://orcid.org/0000-0002-8293-0521>

Г.Е. Сакбаева

<https://orcid.org/0000-0002-3651-851X>

Е.Ю. Сапего

<https://orcid.org/0000-0002-2831-8243>

Л.Р. Селимзянова

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

А.А. Степанов

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

В.М. Суслов

<https://orcid.org/0000-0002-5903-8789>

Е.В. Тозлиян

<https://orcid.org/0000-0002-4858-9251>

Н.И. Шаховская

<https://orcid.org/0000-0003-3117-636X>

Е.В. Шредер

<https://orcid.org/0000-0003-0031-1389>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):77–93. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70271-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6)
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. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251–267. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
3. Emery AEH, Muntoni F, Quinlivan R. *Duchenne Muscular Dystrophy*. 4th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015.
4. 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: <https://doi.org/10.3349/ymj.2011.52.1.192>
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: <https://doi.org/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: <https://doi.org/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. *Sci Rep.* 2017;7(1):12575. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12981-5>
8. Jones H, De Vivo DC, Darras BT. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence*. A clinician's approach. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2003.
9. Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S, et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. *Pediatrics.* 2015;135(3):513–521. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2044>
10. 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: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.03.008>
11. 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: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.301>
12. 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: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002337>
13. Baydur A, Gilgoff I, Prentice W, et al. Decline in respiratory function and experience with long-term assisted ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy. *Chest.* 1990;97(4):884–889. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.97.4.884>
14. Fayssol 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: <https://doi.org/10.3233/JND-160194>
15. 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: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000526>
16. Грознова О.С., Влодавец Д.В., Артемьева С.Б. Поражение сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна: особенности диагностики, наблюдения и лечения // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2020. — Т. 99. — №3. — С. 95–102. [Groznova OS, Vlodavets DV, Artemieva SB. Cardiovascular system lesion caused by progressive Duchenne muscular dystrophy: peculiarities of diagnosis, observation and treatment. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2020;99(3):95–102. (In Russ.)]
17. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation.* 2015;131(18):1590–1598. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015151>
18. Грознова О.С., Чечуро В.В. Лечение кардиомиопатий у больных прогрессирующими мышечными дистрофиями // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2011. — Т. 56. — № 2. — С. 58–62. [Groznova OS, Chechuro VV. Treatment for cardiomyopathies in patients with progressive muscular dystrophies. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2011;56(2):58–62. (In Russ.)]
19. Matsumura T. Beta-blockers in Children with Duchenne Cardiomyopathy. *Rev Recent Clin Trials.* 2014;9(2):76–81. doi: <https://doi.org/10.2174/1574887109666140908123856>
20. Mavrogeni SI, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, et al. Cardiac Involvement in Duchenne Muscular Dystrophy and Related Dystrophinopathies. *Methods Mol Biol.* 2018;1687:31–42. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7374-3_3
21. Thomas TO, Morgan TM, Burnette WB, Markham LW. Correlation of heart rate and cardiac dysfunction in Duchenne muscular dys-

- trophy. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(7):1175–1179. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0281-0>
22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
23. Raman SV, Hor KN, Mazur W, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):153–161. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70318-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70318-7)
24. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005;112(12):e154–235. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586>
25. Грознова О.С., Тренева М.С. Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и β -блокатора у больных миопатией Дюшенна в длительном катамнезе // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2012. — Т. 57. — № 4-1. — С. 87–89. [Groznova OS, Treneva MS. Use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a beta-blocker in patients with Duchenne muscular dystrophy during a long-term follow-up. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2012;57(4-1):87–89. (In Russ).]
26. Tay SK, Ong HT, Low PS. Transaminitis in Duchenne's muscular dystrophy. *Ann Acad Med Singap.* 2000;29(6):719–722.
27. Perloff JK. Cardiac rhythm and conduction in Duchenne's muscular dystrophy: a prospective study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3(5):1263–1268. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(84\)80186-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(84)80186-2)
28. Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, et al. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. *Neuromuscul Disord.* 1993;3(3):201–206. doi: [https://doi.org/10.1016/0960-8966\(93\)90060-w](https://doi.org/10.1016/0960-8966(93)90060-w)
29. Suresh S, Wales P, Dakin C, et al. Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: disease spectrum in the paediatric population. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(9-10):500–503. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00691.x>
30. Leibowitz D, Dubowitz V. Intellect and behaviour in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 1981;23(5):577–590. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1981.tb02039.x>
31. Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain.* 2002;125(Pt 1):4–13. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awf012>
32. McDonald DG, Kinali M, Gallagher AC, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(10):695–698. doi: <https://doi.org/10.1017/s0012162201002778>
33. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop.* 2000;20(1):71–74.
34. Rutkove SB, Kapur K, Zaidman CM, et al. Electrical impedance myography for assessment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2017;81(5):622–632. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.24874>
35. Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Пак Л.А. и др. Дифференциальный диагноз мышечной дистрофии Дюшенна // *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна.* — 2021. — Т. 2. — № 3. — С. 159–166. — doi: <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-3-159-166> [Kurenkov AL, Kuzenkova LM, Pak LA, et al. Differential diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Zhurnal imeni L.O. Badalyana = L.O. Badalyan Neurological Journal.* 2021;2(3):159–166. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-3-159-166>]
36. 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: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5)
37. Sansović I, Barišić I, Dumić K. Improved detection of deletions and duplications in the DMD gene using the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method. *Biochem Genet.* 2013;51(3-4):189–201. doi: <https://doi.org/10.1007/s10528-012-9554-9>
38. Deconinck N, Goemans N. *Management of Neuromuscular Disorders in Children: A Multidisciplinary Approach to Management.* 1st ed. Mac Keith Press; 2019. pp. 166–187.
39. Cialfalconi E, Fox DJ, Pandya S, et al. Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr.* 2009;155(3):380–385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.007>
40. Ankala A, da Silva C, Gualandi F, et al. A comprehensive genomic approach for neuromuscular diseases gives a high diagnostic yield. *Ann Neurol.* 2015;77(2):206–214. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.24303>
41. Wonkam-Tingang E, Nguefack S, Esterhuizen AI, et al. DMD-related muscular dystrophy in Cameroon: Clinical and genetic profiles. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(8):e1362. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1362>
42. Karaiev T, Tkachenko O, Kononets O, Lichman L. A family history of Duchenne muscular dystrophy. *Georgian Med News.* 2020;(303):79–85.
43. Kononets O, Karaiev T, Tkachenko O, Lichman L. Renal, hepatic and immune function indices in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Georgian Med News.* 2020;(309):64–71.
44. Rosales XQ, Chu ML, Shilling C, et al. Fidelity of gamma-glutamyl transferase (GGT) in differentiating skeletal muscle from liver damage. *J Child Neurol.* 2008;23(7):748–751. doi: <https://doi.org/10.1177/0883073808314365>
45. Matsumura T, Takahashi M, Nakamori M, et al. Erythrocyte from Duchenne muscular dystrophy is fragile. *Rinsho Shinkeigaku.* 2004;44(10):695–698.
46. Braat E, Hoste L, De Waele L, et al. Renal function in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(5):381387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.01.005>
47. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(12):2191–2194. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrcm.164.12.2103052>
48. Rideau Y, Jankowski LW, Grellet J. Respiratory function in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 1981;4(2):155–164. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.880040213>
49. Inkley SR, Oldenburg FC, Vignos PJ Jr. Pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy related to stage of disease. *Am J Med.* 1974;56(3):297–306. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(74\)90611-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(74)90611-1)
50. 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: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30026-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30026-7)
51. Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, et al. The respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(8):739–748. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.21254>
52. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):456–465. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200307-885ST>
53. Polavarapu K, Manjunath M, Preethish-Kumar V, et al. Muscle MRI in Duchenne muscular dystrophy: Evidence of a distinctive pattern. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):768–774. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.09.002>
54. Руденко Д.И., Поздняков А.В., Суслов В.М. Методы визуализации мышечной дистрофии Дюшенна (литературный обзор) // *Международный неврологический журнал.* — 2017. — № 2. — С. 84–92. — doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.2.88.2017.100199> [Rudenko DI, Pozdnyakov AV, Suslov VM.

- Imaging methods in Duchenne muscular dystrophy (literature review). *International Neurological Journal*. 2017;(2):84–92. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.2.88.2017.100199>
55. Sbrocchi AM. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
56. 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: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1911-3>
57. Stücker R, Stücker S, Mladenov K. Spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy. *Orthopade*. 2021;50(8):638–642. doi: <https://doi.org/10.1007/s00132-021-04127-3>
58. Waldrop MA, Flanigan KM. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):722–727. doi: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000739>
59. Lee JS, Kim K, Jeon YK, et al. Effects of Traction on Interpretation of Lumbar Bone Mineral Density in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: A New Measurement Method and Diagnostic Criteria Based on Comparison of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry and Quantitative Computed Tomography. *J Clin Densitom*. 2020;23(1):53–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2018.07.006>
60. Leroy-Willig A, Willig TN, Henry-Feugeas MC, et al. Body composition determined with MR in patients with Duchenne muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, and normal subjects. *Magn Reson Imaging*. 1997;15(7):737–744. doi: [https://doi.org/10.1016/s0730-725x\(97\)00046-5](https://doi.org/10.1016/s0730-725x(97)00046-5)
61. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10101):1489–1498. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31611-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31611-2)
62. Gordon KE, Dooley JM, Sheppard KM, et al. Impact of bisphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2011;127(2):e353–e358. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1666>
63. Janisch M, Buchholtz SN, Haden MV. Pediatric palliative care of Duchenne muscular dystrophy in Germany. *Neuropediatrics*. 2018;49(S 02):S1–S69. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675922>
64. Sadasivan A, Warriar MG, Polavarapu K, et al. Palliative care in Duchenne muscular dystrophy: A study on parents' understanding. *Indian J Palliat Care*. 2021;27(1):146–151. doi: https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_259_20
65. Engel JM, Kartin D, Carter GT, et al. Pain in youths with neuromuscular disease. *Am J Hosp Palliat Care*. 2009;26(5):405–412. doi: <https://doi.org/10.1177/1049909109346165>
66. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2010;41(4):500–510. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.21544>
67. McDonald CM. Timed function tests have withstood the test of time as clinically meaningful and responsive endpoints in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2018;58(5):614–617. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.26334>
68. Henricson E, Abresch R, Han JJ, et al. The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year. *PLoS Curr*. 2013;5:ecurrents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06. doi: <https://doi.org/10.1371/currents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06>
69. 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: <https://doi.org/10.1002/mus.23902>
70. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, et al. The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. *Muscle Nerve*. 2010;42(6):966–974. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.21808>
71. Pandya S, Florence JM, King WM, et al. Reliability of goniometric measurements in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Phys Ther*. 1985;65(9):1339–1342. doi: <https://doi.org/10.1093/ptj/65.9.1339>
72. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):177–189. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70272-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70272-8)
73. Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res*. 2020;9(5):341–360. doi: <https://doi.org/10.2217/cer-2019-0171>
74. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*. 2013;8(12):e81302. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081302>
75. Трансларна®: инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № ЛП-006596. Дата регистрации: 24.11.2020 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [Translarna®: drug label. Registration certificate No. ЛП-006567. Registration date: November 24, 2020. In: State Register of Medicines: official website. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0a1cb70a-0f00-4d41-b4b2-9ac96aac4cca. Ссылка активна на 17.08.2023.
76. Kinnett K, Noritz G. The PJ Nicholoff Steroid Protocol for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy and Adrenal Suppression. *PLoS Curr*. 2017;9:ecurrents.md.d18deef7dac96ed135e0dc8739917b6e. doi: <https://doi.org/10.1371/currents.md.d18deef7dac96ed135e0dc8739917b6e>
77. Mercuri E, Muntoni F, Buccella F, et al. Age at loss of ambulation in patients with DMD from the STRIDE Registry and the CINRG Duchenne Natural History Study: a matched cohort analysis. *Neuromuscular Disorders*. 2022;32(Suppl 1):S52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.07.045>
78. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003725. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003725.pub3>
79. 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: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000148485.00049.B7>
80. 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: <https://doi.org/10.2217/cer-2019-0170>
81. Angelini C, Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol*. 2012;31(1):9–15.
82. 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. — Т. 2. — № 1. — С. 38–50. — doi: <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-1-38-50> [Gremiakova TA, Souslov VM, Sakbaeva GE, Stepanov AA. Vitamin D in the prevention and treatment of comorbid conditions in Duchenne muscular dystrophy. *Zhurnal imeni L.O. Badalyana = L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2021;1(2):38–50. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-1-38-50>]
83. Allington N, Vivegnis D, Gerard P. Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder: a clinical study. *Acta Orthop Belg*. 2005;71(1):91–97.
84. Wood CL, Cheetham TD, Guglieri M, et al. Testosterone Treatment of Pubertal Delay in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuropediatrics*. 2015;46(6):371–376. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1563696>
85. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2536–2559. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2354>
86. Wood CL, Straub V, Guglieri M, et al. Short stature and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*.

2016;101(1):101–106. doi: <https://doi.org/10.1136/archdis-child-2015-308654>

87. Bianchi ML, Biggar D, Bushby K, et al. Endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2011;21(4):298–303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2011.02.006>

88. Martigne L, Seguy D, Pellegrini N, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Nutr.* 2010;29(1):60–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.06.009>

89. McKim DA, Katz SL, Barrowman N, et al. Lung volume recruitment slows pulmonary function decline in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(7):1117–1122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.02.024>

90. Stehling F, Bouikidis A, Schara U, Mellies U. Mechanical insufflation/exsufflation improves vital capacity in neuromuscular disorders. *Chron Respir Dis.* 2015;12(1):31–35. doi: <https://doi.org/10.1177/1479972314562209>

91. Chiou M, Bach JR, Jethani L, Gallagher MF. Active lung volume recruitment to preserve vital capacity in Duchenne muscular dystrophy. *J Rehabil Med.* 2017;49(1):49–53. doi: <https://doi.org/10.2340/16501977-2144>

92. Archer JE, Gardner AC, Roper HP, et al. Duchenne muscular dystrophy: the management of scoliosis. *J Spine Surg.* 2016;2(3):185–194. doi: <https://doi.org/10.21037/jss.2016.08.05>

93. Alexander WM, Smith M, Freeman BJ, et al. The effect of posterior spinal fusion on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. *Eur Spine J.* 2013;22(2):411–416. doi: <https://doi.org/10.1007/s00586-012-2585-4>

94. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, et al. Surgical management of severe scoliosis with high risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: patient function, quality of life and satisfaction. *Int Orthop.* 2010;34(5):695–702. doi: <https://doi.org/10.1007/s00264-010-0957-0>

95. Cullom C, Vo V, McCabe MD. Orthotopic Heart Transplantation in Manifesting Carrier of Duchenne Muscular Dystrophy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(8 Pt A):2593–2599. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.09.047>

96. Hayes J, Veyckemans F, Bissonnette B. Duchenne muscular dystrophy: an old anaesthesia problem revisited. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(2):100–106. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2007.02302.x>

97. Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24(2):91–96. doi: [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(02\)00440-2](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(02)00440-2)

98. Pastrana T, Junger S, Ostgathe C, et al. A matter of definition — key elements identified in a discourse analysis of definitions of palliative care. *Palliat Med.* 2008;22(3):222–232. doi: <https://doi.org/10.1177/0269216308089803>

99. Жданова Л.В., Лебедева О.А., Колмакова В.В., Русинова Т.А. Развитие амбулаторной паллиативной помощи детям и подросткам в Республике Бурятия // *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация.* — 2019. — Вып. 1. — С. 39–43. — doi: <https://doi.org/10.18101/2306-1995-2019-1-39-43> [Zhdanova LV, Lebedeva OA, Kolmakova VV, Rusinova TA. Development of outpatient palliative care for children and adolescents in the Republic of Buryatia. *Buryat State University bulletin. Medicine and pharmacy.* 2019;1(1):39–43. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18101/2306-1995-2019-1-39-43>]

100. Минаева Н.В., Исламова Р.И., Баженова М.И. Выездная патронажная паллиативная медицинская помощь детям: двухлетний опыт работы некоммерческой благотворительной организации // *Вопросы современной педиатрии.* — 2020. — Т. 9. — № 1. — С. 46–56. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i1.2085> [Minaeva NV, Islamova RI, Bazhenova MI. Outpatient Liaison Palliative Care for Children: Two Years' Experience of Non-profit Charitable Organization. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2020;19(1):46–56. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i1.2085>]

101. Соколова М.Г., Никишина О.А. Использование искусственной вентиляции легких у тяжелобольных детей в домашних условиях // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* — 2013. — Т. 8. — № 1. — С. 262–263.

[Sokolova MG, Nikichina OA. The use of artificial ventilation of lungs for seriously ill children at home. *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya.* 2013;8(1):262–263. (In Russ).]

102. Rehabilitation & physical therapy. In: *Parent Project Muscular Dystrophy*: Official website. Available online: <https://www.parent-projectmd.org/care/care-guidelines/by-area/physical-therapy-and-stretching>. Accessed on August 18, 2023.

103. Gianola S, Castellini G, Pecoraro V, et al. Effect of Muscular Exercise on Patients With Muscular Dystrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Front Neurol.* 2020;11:958. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00958>

104. Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke.* 2018;13(6):612–632. doi: <https://doi.org/10.1177/1747493018778713>

105. Case LE, Apkon SD, Eagle M, et al. Rehabilitation Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics.* 2018;142(Suppl 2):S17–S33. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0333D>

106. Association of Paediatric Chartered Physiotherapists. *Guidance for Paediatric Physiotherapists Managing Neuromuscular Disorders*. Published: March 2017. Review: March 2020. Available online: https://apcp.csp.org.uk/system/files/guidance_for_paediatric_physiotherapists_managing_neuromuscular_disorders_-_2017.pdf. Accessed on August 18, 2023.

107. Uttley L, Carlton J, Woods HB, Brazier J. A review of quality of life themes in Duchenne muscular dystrophy for patients and carers. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):237. doi: <https://doi.org/10.1186/s12955-018-1062-0>

108. Pandya S, Andrews J, Campbell K, Meaney FJ. Rehabilitative technology use among individuals with Duchenne/Becker muscular dystrophy. *J Pediatr Rehabil Med.* 2016;9(1):45–53. doi: <https://doi.org/10.3233/PRM-160356>

109. Pardo AC, Do T, Ryder T, et al. Combination of steroids and ischial weight-bearing knee ankle foot orthoses in Duchenne's muscular dystrophy prolongs ambulation past 20 years of age — a case report. *Neuromuscul Disord.* 2011;21(11):800–802. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2011.06.006>

110. Garralda ME, Muntoni F, Cunliffe A, Caneja AD. Knee-ankle-foot orthosis in children with Duchenne muscular dystrophy: user views and adjustment. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006;10(4):186–191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2006.07.002>

111. Aydin Yağcıoğlu G, Alemdaroğlu Gürbüz İ, Karaduman A, et al. Kinesiology Taping in Duchenne Muscular Dystrophy: Acute Effects on Performance, Gait Characteristics, and Balance. *Dev Neurorehabil.* 2021;24(3):199–204. doi: <https://doi.org/10.1080/17518423.2020.1839805>

112. Abresch RT, Carter GT, Han JJ, McDonald CM. Exercise in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2012;23(3):653–673. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2012.06.001>

113. Alemdaroğlu I, Karaduman A, Yilmaz ÖT, Topaloğlu H. Different types of upper extremity exercise training in Duchenne muscular dystrophy: effects on functional performance, strength, endurance, and ambulation. *Muscle Nerve.* 2015;51(5):697–705. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.24451>

114. Hind D, Parkin J, Whitworth V, et al. Aquatic therapy for children with Duchenne muscular dystrophy: a pilot feasibility randomised controlled trial and mixed-methods process evaluation. *Health Technol Assess.* 2017;21(27):1–120. doi: <https://doi.org/10.3310/hta21270>

115. Bulut N, Karaduman A, Alemdaroğlu-Gürbüz İ, et al. The effect of aerobic training on motor function and muscle architecture in children with Duchenne muscular dystrophy: A randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2022;36(8):1062–1071. doi: <https://doi.org/10.1177/02692155221095491>

116. Jansen M, van Alfen N, Geurts AC, de Groot IJ. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial “no use is disease”. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27(9):816–827. doi: <https://doi.org/10.1177/1545968313496326>

117. Darmahkasih AJ, Rybalsky I, Tian C, et al. Neurodevelopmental, Behavioral, and Emotional Symptoms Common in Duchenne Muscular Dystrophy. *Muscle Nerve.* 2020;61(4):466–474. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.26803>

118. Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(7):481–489. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180062>
119. Chen H. A Mini-Review on The Rehabilitation of Duchenne Muscular Dystrophy. *EPMR*. 2021;3(2):000560. doi: <https://doi.org/10.31031/EPMR.2021.03.000560>
120. Richardson M, Frank AO. Electric powered wheelchairs for those with muscular dystrophy: problems of posture, pain and deformity. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2009;4(3):181–188. doi: <https://doi.org/10.1080/17483100802543114>
121. Pedlow K, McDonough S, Lennon S, et al. Assisted standing for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):CD011550. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011550.pub2>
122. Saito T, Ohfuji S, Matsumura T, et al. Safety of a Pandemic Influenza Vaccine and the Immune Response in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Intern Med*. 2015;54(10):1199–1205. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.1186>
123. Vaccination recommendations. In: *Parent Project Muscular Dystrophy*: Official website. Available online: https://www.parentprojectmd.org/site/PageServer?pagename=Care_area_vaccinations. Accessed on August 18, 2023.
124. Mochizuki H, Okahashi S, Ugawa Y, et al. Heart rate variability and hypercapnia in Duchenne muscular dystrophy. *Intern Med*. 2008;47(21):1893–1897. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.47.1118>
125. Takasugi T, Ishihara T, Kawamura J, et al. Blood gas changes in Duchenne type muscular dystrophy. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995;33(1):17–22.
126. West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, et al. Patterns of growth in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr*. 2013;163(6):1759–1763.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.004>
127. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, IL: Human Kinetic Books; 1988.
128. van Bockel EA, Lind JS, Zijlstra JG, et al. Cardiac assessment of patients with late stage Duchenne muscular dystrophy. *Neth Heart J*. 2009;17(6):232–237. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03086253>
129. Martins E, Silva-Cardoso J, Silveira F, et al. Left ventricular function in adults with muscular dystrophies: genotype-phenotype correlations. *Rev Port Cardiol*. 2005;24(1):23–35.
130. Cummings EA, Ma J, Fernandez CV, et al. Incident Vertebral Fractures in Children With Leukemia During the Four Years Following Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3408–3417. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2176>
131. Christiansen BA, Bouxsein ML. Biomechanics of vertebral fractures and the vertebral fracture cascade. *Curr Osteoporosis Rep*. 2010;8(4):198–204. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-010-0031-2>
132. Janisch M, Boehme K, Thiele S, et al. Tasks and interfaces in primary and specialized palliative care for Duchenne muscular dystrophy — A patients' perspective. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(12):975–985. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.09.031>
133. Arias R, Andrews J, Pandya S, et al. Palliative care services in families of males with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2011;44(1):93–101. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.22005>

Статья поступила: 31.07.2023, принята к печати: 10.10.2023

The article was submitted 31.07.2023, accepted for publication 10.10.2023

ПРИЛОЖЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ 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 клинических рекомендаций

1. Врачи-педиатры.
2. Врачи-неврологи.
3. Врачи-генетики.
4. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи).

5. Врачи-терапевты.
6. Врачи лабораторные генетики.
7. Врачи-кардиологи.
8. Врачи-кардиологи детские.
9. Врачи по паллиативной медицинской помощи.
10. Врачи-эндокринологи.
11. Врачи-рентгенологи.
12. Врачи функциональной диагностики.
13. Врачи-пульмонологи.
14. Врачи-гастроэнтерологи.
15. Врачи травматологи-ортопеды.
16. Врачи-офтальмологи.
17. Врачи-оториноларингологи.
18. Медицинские психологи.
19. Студенты медицинских вузов.
20. Обучающиеся в ординатуре.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 1. Scale of assessment of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 2. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества — все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций
Механизм обновления клинических 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 клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.