



АССОЦИАЦИЯ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ  
УЧАСТНИКОВ  
ХОСПИСНОЙ ПОМОЩИ

№2(23)  
2024

Российский научно-практический журнал

# ПАЛЛИУМ

ПАЛЛИАТИВНАЯ

И ХОСПИСНАЯ

ПОМОЩЬ

Педиатрические аспекты  
паллиативной медицинской помощи

УДК 616-056.76: 616-021.1:616.8-056.7

# Миодистрофия Дюшенна: терапия, которая создает будущее

Гремякова Т. А., Гремякова О. И., Полевиченко Е. В.

**Гремякова Татьяна Андреевна** — д.м.н., президент и медицинский директор благотворительного фонда оказания системной помощи пациентам с миодистрофией Дюшенна «Гордей», член Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи, Союза педиатров России, World Duchenne Organization, начальник высокотехнологического нейромышечного центра ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, г. Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7317-3971. Тел. 8-903-017-55-33. E-mail: tag@dmd-russia.ru

**Гремякова Ольга Ивановна** — учредитель благотворительного фонда оказания системной помощи пациентам с миодистрофией Дюшенна «Гордей», член экспертного совета фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими заболеваниями, «Круг добра», г. Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8607-1819. E-mail: go@dmd-russia.ru

**Полевиченко Елена Владимировна** — профессор, д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по паллиативной медицинской помощи Минздрава России, член правления Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи, г. Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4534-6526. E-mail: polevich@mail.ru

## Аннотация

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — орфанное нейромышечное прогрессирующее генетическое заболевание, вызывающее разрушение и последующую потерю мышц. Заболевание вызывается мутациями в гене *DMD*, который кодирует белок дистрофин, в результате нарушается его синтез в мышцах. В отсутствие дистрофина мышцы чувствительны к повреждению, что приводит к прогрессирующей потере мышечной ткани и двигательных функций. Исследования последних лет существенно изменили к лучшему наше понимание патогенетических механизмов заболевания. Разработаны международные и российские клинические рекомендации по мультидисциплинарной помощи при мышечной дистрофии Дюшенна. Появление и повсеместное использование на поздних стадиях заболевания респираторной поддержки и кардиотерапии позволило на десятки лет увеличить продолжительность жизни при МДД. Но это жизнь с уже утраченными возможностями. Комплексная стандартная терапия при ранней диагностике, на ранних стадиях МДД, направленная на предупреждение осложнений, сохранение функций и замедление течения заболевания, делает его более доброкачественным, сохраняет на дополнительные годы способность ходить самостоятельно, уменьшает количество необязательных для нозологии инвалидирующих осложнений, улучшает качество жизни, отодвигает возраст применения корректирующих методов лечения, на многие годы увеличивает продолжительность общей и функционально активной жизни пациентов. Появилась патогенетическая терапия, направленная на восстановление недостающего белка дистрофина или устранение вторичной патологии, часть лекарственных препаратов доступна российским пациентам. Своевременное назначение и сочетание патогенетической и комплексной стандартной терапии повышает их эффективность. Рассматриваются данные клинических исследований о том, когда и каких клинических эффектов можно ожидать от патогенетической терапии и как ее встроить в стандартную. Новые виды терапии требуют пересмотра форм и методов организации длительной терапии маломобильным группам детей с МДД для улучшения доступности и качества медицинских услуг на дому. С использованием всех имеющихся средств терапевтической поддержки пациентов с МДД мы стоим на пороге радикальных положительных изменений в лечении и течении заболевания с превращением его из фатального, пока не куративного, но в поддающуюся лечению хроническую нозологию.

**Ключевые слова:** мышечная дистрофия Дюшенна, дистрофин, стандарты терапии, патогенетическая терапия.

## Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an orphan neuromuscular progressive genetic disorder that causes muscle breakdown and subsequent loss. The disease is caused by mutations in the *DMD* gene, which encodes the dystrophin protein, as a result of which its synthesis in the muscles is disrupted. In the absence of dystrophin, the muscles are sensitive to damage, resulting in progressive loss of muscle tissue and motor function. Research in recent years has significantly changed our understanding of the pathogenetic mechanisms of the disease. International and Russian clinical guidelines for multidisciplinary care in Duchenne muscular dystrophy have been developed. The emergence and widespread use of respiratory support and cardiac therapy in the advanced stages of the disease has made it possible to increase the life expectancy of DMD by decades. But this is a life with lost opportunities.

Complex standard therapy with early diagnosis, in the early stages of DMD, aimed at preventing complications, preserving functions and slowing down the course of the disease, makes it more benign, preserves the ability to walk independently for additional years, reduces the number of disabling complications that are not necessary for nosology, improves the quality of life, postpones the age of the need for corrective methods of treatment for many years, increase the duration of the general and functionally active life of patients. Pathogenetic therapy aimed at restoring the missing dystrophin protein or eliminating secondary pathology has appeared, some of the drugs are available to Russian patients. Timely prescription and combination of pathogenetic and complex standard therapy increases their effectiveness. Clinical trial data on when and what clinical effects can be expected from pathogenetic therapy and how to combine it with standard therapy are considered. New types of therapy require a revision of the forms and methods of organizing long-term therapy for children with limited mobility in order to improve the availability and quality of medical services at home. With the use of all available means of therapeutic support for patients with *DMD*, we are on the verge of radical positive changes in the treatment and course of the disease with its transformation from fatal, not yet curative, but treatable chronic nosology.

**Key words:** Duchenne muscular dystrophy, dystrophin, standards of therapy, pathogenetic therapy.

## Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — частое среди орфанных тяжелое, прогрессирующее генетическое заболевание, вызывающее разрушение мышц, поражает 1 из 5000–6000 новорожденных мальчиков [1, 2, 3], или 1: 10 000 от общего количества новорожденных детей, не имеет географических и расовых различий по распространенности [2, 3, 4]. Для сравнения, распространенность мышечной дистрофии Беккера (МДБ) составляет менее 8 случаев на 100 000 новорожденных мужского пола [3]. В Российской Федерации количество пациентов с МДД расчетно составляет 3500–4500 пациентов, однако «видимых для медицины» пациентов с генетически подтвержденным диагнозом — ориентировочно 1500, остальные живут за завесой неверных диагнозов. Это означает, что болезнь у них протекает так, как в XIX веке, когда это заболевание впервые было описано [5].

МДД вызывается мутациями в гене *DMD* (кодирует синтез белка дистрофина), которые нарушают выработку дистрофина. Ген расположен на Хр21 хромосоме, это «генетический убийца мальчиков номер один» в мире [6]. Мутации в гене *DMD* также могут вызывать мышечную дистрофию Беккера (МДБ) [6], это более легкое заболевание с более поздним началом и более медленным прогрессированием, чем МДД [7, 8]. Различия в тяжести заболеваний объясняются тем, имеется ли нарушение рамки считывания (МДД) или нет (МДБ) [9].

Самые ранние симптомы — задержка физического и речевого развития [7, 8]. В европейских странах диагноз МДД ставят в среднем в возрасте мальчиков 4–4,5 года. Лучшие практики, например в Италии, знают своих пациентов в среднем к 3 годам. В Российской Федерации средний возраст диагностики МДД все еще остается высоким и составляет ориентировочно 7 лет [10].

Большинство пациентов теряют способность ходить и становятся зависимыми от инвалидных колясок в возрасте 7–12 лет, нуждаются в респираторной поддержке в 15–20 лет. При оптимальном уходе в развитых странах пациенты с МДД живут до 20–40 лет, умирают от сердечной и/или дыхательной недостаточности [7, 8].

Заболевание до сих пор неизлечимо, но в системе своевременной диагностики, медицинской помощи и терапии поддается лечению и меняет траекторию, продолжительность жизни увеличивается на 10+ лет [11].

## Генетика

Ген дистрофина *DMD* (Хр21.2-p21.1) — один из самых больших генов человека (2,2 Мб), содержит 79 экзонов [12]. В гене *DMD* пациентов с МДД или МДБ обнаружено более 7000 различных мутаций.

Около 60–70% из них при МДД составляют делеции, 5–15% — дупликации, а 20% — точечные мутации, небольшие делеции или дупликации. Напротив, у пациентов с МДБ 60–70% мутаций составляют делеции, 20% — дупликации, а 5–10% — точечные мутации, небольшие делеции или вставки [7, 8, 13]. Большинство делеций и дупликаций в горячих точках гена *DMD* расположены в экзонах 45–55 и 3–9. Примерно 47 и 7% пациентов с МДД имеют мутации в этих горячих точках, соответственно [14, 15]. Расположение мутации на гене во многом определяет тяжесть течения заболевания — чем ближе мутация к началу гена, тем более доброкачественное течение, и наоборот, чем дистальнее расположена мутация, тем тяжелее заболевание [16].

*De novo* мутации часто встречаются при МДД и МДБ — примерно у трети пациентов [17, 18, 19, 20, 21]. Примечательно, что матери, не являющиеся соматическими носителями мутации *DMD*-гена, но у которых есть дети с МДД или МДБ, подвержены риску иметь последующих детей с МДД или МДБ в результате гонадного мозаицизма (какой-то процент ооцитов несет мутацию). Частота гонадного мозаицизма в ооцитах или сперматозоидах имеет индивидуальные различия, но может достигать 14% [22].

Знание основ генетики заболевания является необходимым для практических врачей в работе с пациентами с МДД в связи с тем, что приходящая в клинику генотерапия в основном является таргетной и направлена на определенные типы и расположение мутаций. Кроме глюкокортикостероидов (ГКС) в настоящее время в клинической практике нет универсальных препаратов, подходящих для всех пациентов с МДД. Нет также и куративной патогенетической терапии.

## Многообразие дистрофинопатий

Классическое описание заболевания включает в себя прогрессирующую потерю мышечной силы, начинающуюся в возрасте от 3 до 5 лет, потерю способности передвигаться в возрасте от 7 до 12 лет, дилатационную кардиомиопатию и дыхательную недостаточность на втором десятилетии жизни [23].

Течение заболевания зависит от совокупности эндогенных и экзогенных факторов. В обзоре N. Ferizovic и соавт. (2022) [24] приводятся 23 прогностических показателя тяжести течения и скорости прогрессирования МДД. Эндогенные: возраст диагностики и манифестации симптомов, генетические модификаторы, тип и расположение мутации, рост, масса и индекс массы тела. Экзогенные: кардиопревенция и кардиотерапия, ГКС (возраст начала лечения, доза, продолжительность воздействия, фармакологический агент и режим приема — ежедневный или интермиттирующий), патогенетическая терапия (аталурен, ATL1102, дрисаперсен, эдасалонексент, этеплирсен, идебенон, оксандролон,

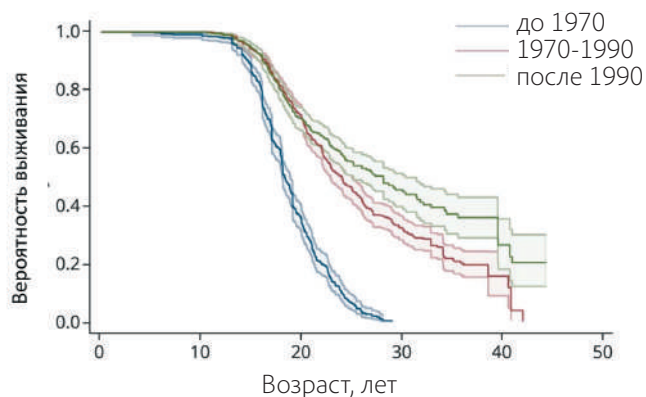


Рис. 1. Изменение продолжительности жизни пациентов с МДД, рожденных в разные годы. Основная причина увеличения продолжительности жизни в это время — появление и начало повсеместного использования респираторной поддержки [35]

ТАС-205, вამоролон, вилтолларсен), хирургия нижних конечностей и позвоночника, ортезы, респираторная поддержка. В других публикациях приводятся убедительные данные о важности профилактики и лечения остеопороза и роли витамина D [25, 26, 27], физической терапии, растяжек, реабилитации и регулярной умеренной физической активности [11, 28, 29]. Необходимо отметить, что медицинские аспекты не могут в полной мере оценить и заменить роль семьи в борьбе с такой тяжелой длительной прогрессирующей болезнью, приверженности к качеству ухода за больными в семье (знания, терпение, постоянство, ресурсность). Это заболевание требует каждодневных многолетних усилий семьи в том, что касается физической терапии и физической активности.

Исследования пациентов с МДД подтвердили результаты фундаментальных исследований о взаимосвязи между структурой и функцией дистрофина. Выявлены участки дистрофина, которые важны для заболеваний сердца, когнитивного дефицита и др. [30, 31, 32]. Понимание патогенеза МДД и МДБ также улучшилось в результате изучения пациентов в пределах одной семьи, которые имеют одинаковую мутацию, но разную степень тяжести заболевания, а также различия в выраженности и скорости прогрессирования заболевания. Эти исследования подчеркнули важность генетических модификаторов, посредством которых вариации генов, участвующих, например, в формировании воспаления или фиброза, могут влиять на исход заболевания. Поскольку МДД — редкое заболевание, выявление этих генетических модификаторов является сложной задачей.

Примерно одна треть пациентов с МДД (имеющих мутации в дистальной части гена) имеет когнитивные нарушения, трудности с обучением, поведенческие проблемы [33]. Когнитивные нарушения проявляются с раннего возраста, но не прогрессируют, а при должном подходе с возрастом корректируются [11, 32].

Исследования последних лет существенно изменили к лучшему наше понимание особенностей течения заболевания. При надлежащей медицинской помощи пациенты с МДД в настоящее время доживают до 40 лет благодаря более ранней диагностике, разработке и внедрению в практику рекомендаций по терапии, а также достижениям в лечении сердечно-легочной недостаточности [2].

Ретроспективное исследование, опубликованное Kieny P. и соавт. в 2013 г. [34] приводит данные о том, что для пациентов с МДД, родившихся до 1970 г., средняя продолжительность жизни составляла 25,77 года, а для родившихся после 1970 г. — 40,95 года. Разница состоит в том, что последняя группа имела возможность получать респираторную поддержку [34, 35] (рис. 1). Это же касалось и причин смерти больных — в 92% случаев причиной смерти больных до 1990 г. была дыхательная недостаточность и только в 8% случаев — кардиомиопатия. После 1990 г. причина смерти у этой категории больных изменилась радикально — только в 52% случаев это была дыхательная недостаточность, а в 44% — проблемы, связанные с сердцем.

Накопленный приведенный выше опыт ведения и лечения пациентов с МДД свидетельствует о том, что увеличить продолжительность их жизни можно двумя принципиально разными способами:

- Предупреждение и действие на опережение, с целью замедления прогрессирования заболевания и сохранения имеющихся функциональных способностей. Это применимо на ранней стадии заболевания, для детей со своевременной диагностикой, которые вовремя начали получать стандартную и, по возможности, патогенетическую терапию, сохранили способность ходить (табл. 1).

- Коррекция и компенсация, когда МДД находится в конечной стадии прогрессирования и осложнения уже сформировались, осуществляются различными медицинскими методами и вмешательствами — хирургическая коррекция контрактур и сколиоза, респираторная поддержка легких, кардиотерапия, обезболивание, нутритивная поддержка. Это применимо на поздних стадиях прогрессирования заболевания, фактически — паллиативная помощь, она продлевает жизнь тяжело больного с многими утраченными функциями на годы [34, 35] (табл. 1).

## Развитие паллиативной помощи детям с МДД

Организация оказания паллиативной медицинской помощи детям с МДД в последние 5 лет дополнилась новыми возможностями. Обеспечение необходимыми медицинскими изделиями для детей с МДД, имеющих медицинское заключение врачебной комиссии медицинской организации о наличии у них показаний к паллиативной меди-

**Таблица 1**  
**Виды предупреждающей и корректирующей терапии на разных стадиях МДД**

Вмешательство	Положительные результаты	Ссылка
Предупреждение, замедление, сохранение		
Глюкокортикостероиды	Золотой стандарт терапии, замедление прогрессирования МДД в 2 раза, уменьшение общей смертности на 76%. Поддержка сократительной функции сердца (более позднее начало кардиомиопатии и меньшее число случаев смерти по причине сердечной недостаточности), дыхательных мышц, уменьшение хронического воспаления мышц, продление способности ходить на несколько лет, предупреждение формирования инвалидизирующего сколиоза. С 3–4 лет пожизненно, варьируя режимы и дозы приема	36, 37, 38
Физическая терапия, реабилитация	Золотой стандарт терапии, предупреждение формирования контрактур, продление способности ходить на несколько лет. С 3–4 лет пожизненно, основное внимание — голеностопный и коленный суставы, затем другие суставы по мере необходимости, ежедневно пожизненно	11, 38, 39
Витамин D	Улучшение состояния костной ткани, предупреждение переломов длинных трубчатых костей и позвонков, продление способности ходить на несколько лет. Сразу после диагноза, в повышенных дозах, контролировать дважды в год, пожизненно	25, 26, 27
Кардиопрофилактика	Замедление прогрессирования кардиомиопатии. При отсутствии симптоматики не позднее 10 лет пожизненно	41, 42
Патогенетическая генотерапия	Восстановление синтеза частичного функционального дистрофина, сохранение мышц, замедление прогрессирования МДД, продление способности ходить на несколько лет, стабилизация объема легких. С 2–4 лет, в течение нескольких лет	43
Коррекция		
Кардиотерапия	Стабилизация и поддержка миокарда, начало не позднее 10 лет, пожизненно	41
Бисфосфонатная терапия	Стабилизация состояния опорно-двигательного аппарата, позвоночника и отдельных позвонков, после первого перелома, по мере необходимости	41
Респираторная поддержка	Стабилизация и поддержка дыхательной функции, увеличение продолжительности жизни до 20 дополнительных лет. Респираторная поддержка при уменьшении объема легких до 50% от нормы, откашливатель — при уменьшении пиковой скорости кашля до менее 270 л/мин	34, 35, 41

цинской помощи, стало возможным в Российской Федерации с 2019 г. за счет средств субсидий из федерального бюджета, в соответствии с приказами Минздрава России № 348н от 31.05.2019 и № 505н от 10.07.2019. В приказе Минздрава России № 348н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому» содержится более 200 медицинских изделий. Из них для детей с МДД наиболее востребованными являются медицинские изделия для обеспечения респираторной поддержки (группа медицинских изделий «Анестезиологические и респираторные медицинские изделия»), средства передвижения адаптированные (в т. ч. разнообразные кресла-коляски), системы подъема/перемещения пациентов, кровати медицинские и сопутствующие изделия. Порядок обеспечения медицинскими изделиями детей, получающих паллиативную медицинскую помощь, регулируется приказом Минздрава России № 505н «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законно-

му представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

Важным шагом на пути улучшения качества медицинской помощи детям с МДД стало утверждение в 2023 г. клинических рекомендаций КР 773 «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера» для возрастной категории «Дети» [29]. Данные клинические рекомендации в разделах 2.5. Иные диагностические исследования и 3.5. Паллиативная медицинская помощь содержат следующие рекомендации, прямо касающиеся оказания паллиативной медицинской помощи детям:

- ♦ Рекомендуются первичные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь детям с МДД/МДБ, при наличии показаний, для определения объема необходимой паллиативной помощи.

♦ Рекомендуются повторные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь детям с МДД/МДБ, при наличии показаний, для определения объема необходимой паллиативной помощи и оценки ее эффективности.

♦ Рекомендуется оказание доступной паллиативной медицинской помощи детям с МДД/МДБ, комплексно осуществляемой сотрудниками медицинских организаций и их подразделений, оказывающих специализированную паллиативную медицинскую помощь детям, в регулярном взаимодействии с семьей для обеспечения потребностей пациента и его законных представителей на различных этапах заболевания.

♦ Рекомендуется всем пациентам с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна и прогрессирующей мышечной дистрофией Беккера, нуждающимся в оказании паллиативной медицинской помощи, проводить патронаж выездной патронажной бригадой отделения выездной патронажной паллиативной медицинской помощи детям с целью оказания паллиативной специализированной медицинской помощи.

Необходимо отметить, что в критерии оценки качества медицинской помощи детям с МДД включено проведение патронажа выездной патронажной бригадой отделения выездной патронажной паллиативной медицинской помощи детям пациентам, нуждающимся в паллиативной медицинской помощи [29].

Следующим этапом развития паллиативной медицинской помощи детям с МДД должно стать повсеместное ее оказание на основе утвержденного приказом Минздрава России стандарта медицинской помощи при данном заболевании.

## Действие на опережение

Более благоприятного течения заболевания, качества жизни для пациента и его семьи можно добиться путем продления ранней амбулаторной стадии МДД, предупреждения появления инвалидизирующих осложнений, замедления прогрессирования заболевания и сохранения тех функциональных возможностей, которые есть у детей в это время.

Изменить траекторию развития заболевания, замедлить его прогрессирование, перевести в более доброкачественную форму можно и нужно, если действовать по формуле: «предупредить, замедлить, сохранить». Для прогрессирующего заболевания, которым является МДД, пока нет функции «восстановить».

Необходимо продлить стадию самостоятельной ходьбы у детей с МДД как минимум до 10 лет, оптимально — до 15, ориентируясь на высокую вероятность появления новых эффективных лекарственных препаратов. Уже имеющиеся результаты многолетних

ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что ранняя диагностика заболевания и своевременное назначение и применение комплексной терапии способны совокупно увеличить способность ходить у пациентов с МДД на несколько лет [24, 38, 44] (рис. 2).

Почему при МДД уделяется такое внимание способности ходить? Прежде всего, это положительно влияет на общее развитие ребенка, состояние дыхательной системы (повышает возраст потребности в респираторной поддержке), формирование опорно-двигательного аппарата и выраженность сколиоза, продолжительность и качество жизни пациента и семьи. При МДД в первую очередь по разным причинам страдают ноги. Это могут быть переломы длинных трубчатых костей с последующим гипсованием, атрофией мышц и потерей способности ходить. Утрата способности ходить у детей с МДД связана с атрофией мышц и их слабостью, также с контрактурами голеностопных суставов, когда ребенку больно стоять и ходить: он теряет равновесие, падает и в итоге отказывается от попыток ходьбы. Это поворотный момент в течении заболевания, дальше начинается эффект домино с нарастанием проблем и осложнений.

Ниже представлены основные причины преждевременной потери способности ходить у детей с МДД и способы их предупреждения:

➤ контрактуры голеностопного сустава и деформация стопы

**решение** — физическая терапия, растяжки [11]

➤ переломы длинных трубчатых костей ног

**решение** — витамин D, кальций, профилактика остеопороза [25, 26, 27]

➤ нарастающая мышечная слабость (быстрый рост) [11]

**решение** — ГКС (замедляют рост, сохраняют мышцы) [11]

➤ избыточный вес (переломы длинных трубчатых костей ног, компрессионные переломы позвонков поясничного отдела) [11, 41, 43]

**решение** — ответственная позиция родителей и организация питания до и после начала приема ГКС [24].

В 2012 г. Humbertclaude V. и соавт. [45] опубликовали клинические данные изучения 278 французских пациентов с МДД (средний лонгитюдный период наблюдения 14,2 года). По возрасту потери способности к передвижению были выделены три группы: до 8 лет (группа А) — тяжелая форма МДД, характеризуется ранним тяжелым двигательным и дыхательным снижением; от 8 до 11 лет (группа В) — промежуточное по тяжести течение; от 11 до 16 лет (группа С) — более легкое течение (табл. 2). В отличие от прогрессирования поражения сердца моторные и дыхательные изменения в трех группах имели достоверные статистические различия.

Результаты исследования: уровень физических возможностей (способность ходить, бегать, под-

**Таблица 2**  
**Показатели прогрессирования МДД в группах пациентов с различным возрастом потери способности ходить [45]**

Показатель, годы (если не указано иное)	Возраст утраты способности ходить у детей, годы		
	Группа до 8 лет	Группа от 8 до 11 лет	Группа от 11 до 16 лет
Способность бегать	5,41	7,11	9,19
Способность подниматься по лестнице	6,24	7,99	10,42
Способность ходить	7,10	9,25	12,01
Способность встать из положения лежа на спине	6,8	8,5	10,3
Максимальный объем легких, л	1,6 л	2,0 л	2,4 л
Остановка роста легких	10,26	12,45	14,58
Скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (% в год)	8,83	7,52	6,03
Потребность в респираторной поддержке (объем легких $\leq$ 30% от нормы)	13	16	20
Диагностика сколиоза	10,1	11,9	13,4

ниматься из положения лежа) определяют также объем легких, скорость снижения форсированной жизненной емкости и возраст необходимости респираторной поддержки. Параллельно с нарастающим двигательным дефицитом и потерей двигательных способностей прогрессируют контрактуры конечностей, а сколиоз, по-видимому, является наиболее важным осложнением, напрямую связанным с возрастом потери способности к передвижению, и диагностируется обычно через 2 года после потери мобильности [45]. Важно отметить, что это давнее исследование 2012 г., в нем не приводятся данные о приеме ГКС пациентами, включенными в исследование. Это важно с точки зрения продолжительности способности ходить, формирования инвалидизирующего сколиоза и многих других коморбидных состояний, на что ГКС влияют доказательно.

Разработана и опубликована концепция ключевых критериев и составляющих эффективной терапии больных МДД с момента постановки диагноза. Она предназначена для практического клинического применения [38], в которой патогенетическая терапия является «вишенкой на торте» и вносит свою лепту в состояние больного при соблюдении и применении всех факторов нижних уровней пирамиды (рис. 2). Имеющаяся в настоящее время патогенетическая терапия не может заменить и отменить существующие стандарты медицинской помощи детям с МДД и максимально эффективна не вместо, а вместе с ними [38, 40].

Концепция включает в себя соблюдение комплекса условий: ранняя диагностика + комплексная стандартная терапия (контроль витамина D, физическая терапия, растяжки, своевременный старт приема дефлазакорта (ГКС первого выбора), кардиопротекция, сохранение функции легких (рис. 2). Это базис для приходящей в практику лечения МДД новой патогенетической терапии. Предложенная

концепция эффективной комплексной терапии МДД обеспечивает пациентоцентричную терапию, замедляет прогрессирование болезни, позволяет избежать развития необязательных для нозологии жизнеугрожающих инвалидизирующих осложнений (сколиоз, контрактуры, переломы длинных трубчатых костей и позвонков, уменьшение объема легких, дыхательная недостаточность) [38].

### Патогенетическая таргетная генотерапия

Исследования по созданию патогенетической терапии МДД ведут в настоящее время десятки фармацевтических компаний, они направлены на восстановление синтеза белка дистрофина и устранение патологических последствий его отсутствия. Существующие патогенетические препараты для



Рис. 2. Система эффективной комплексной терапии МДД [38]

МДД пока не могут восстановить утраченную мышечную ткань и функцию, поэтому важно начинать терапию как можно раньше, на досимптомной стадии заболевания, пока мышцы еще сохранены и есть точка приложения для терапии.

Одобрены международными регуляторными органами и уже применяются в Российской Федерации таргетные генотерапевтические препараты для прочитывания стоп-кодонов (точковые нонсенс-мутации, в результате замены основания формируется преждевременный стоп-кодон) и пропуска экзонов 45, 51, 53 (крупные делеции, корректируемые дополнительным пропуском соответствующих экзонов), которые назначают детям с МДД с раннего возраста. Более детальная информация по вышеуказанным препаратам приводится в последующих разделах статьи. Совокупно они подходят ориентировочно 40% пациентов [46]. В практической медицине Российской Федерации для терапии пациентов с МДД назначают пять таргетных препаратов: аталурен (нонсенс-мутации), казимерсен, этеплирсен, голодирсен и вилтоларсен (препараты для пропуска экзонов 45, 51, 53 соответственно).

В настоящее время фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе орфанными заболеваниями, «Круг добра» по состоянию на 07.06.2024 обеспечивает препаратами таргетной генотерапии 425 российских детей с МДД (зарегистрированный в Российской Федерации аталурен и одобренные международными регуляторами этеплирсен, голодирсен и вилтоларсен) (табл. 3).

### Прочитывание стоп-кодонов

Аталурен предназначен для пациентов с МДД от 2 лет и старше, имеющих нонсенс-мутацию в гене дистрофина. Данный вид мутаций проявляется образованием преждевременных стоп-кодонов в матричной РНК. Препарат действует на этапе трансляции белка в рибосоме и позволяет восстановить синтез полноразмерного белка дистрофина [47]. Это таблетированный препарат, удобный для длительного приема. В Российской Федерации на 07.06.2024 235 пациентов с МДД получают аталурен с помощью фонда «Круг добра» (табл. 3).

### Препараты для пропуска экзонов

В настоящее время в международной и российской клинической практике применяют четыре препарата, которые приводят к пропуску экзонов, а именно этеплирсен, голодирсен, вилтоларсен и казимерсен. Они одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов

и медикаментов (FDA) для лечения МДД [47–56]. Поскольку эти препараты специфичны к определенным мутациям, они применимы только примерно к 30% всех пациентов с МДД.

Терапия, корректирующая нарушение рамки считывания гена дистрофина путем пропуска определенных экзонов (51, 53, 45 и др.), обеспечивает синтез укороченного ограниченно функционального белка дистрофина. Такой белок синтезируется при МДБ. Препараты являются специфичными для определенных делеций, при разных мутациях после пропуска разных экзонов будут образовываться различные белки-дистрофины. Фактически пропуск одного и того же экзона может привести к образованию разных дистрофинов. Так, делеция экзонов 47–50, 48–50, 49–50 и 52 может быть восстановлена путем пропуска экзона 51. Однако дистрофины, продуцируемые после коррекции пропуска экзона 51, будут различаться. Также делеция экзона 52 может быть восстановлена пропуском экзона 51 или экзона 53, что приводит к получению двух разных дистрофинов, которые могут отличаться функционально [7].

Препараты для пропуска экзонов оказывают мультисистемное воздействие на больных, при длительном использовании продлевают способность к самостоятельной ходьбе на несколько лет, улучшают функции рук и дыхательной системы. Инструкции препаратов для пропуска экзонов не содержат возрастных и функциональных ограничений пациентов для начала, продолжения и отмены препаратов [42].

Терапию для пропуска экзонов в Российской Федерации, по данным на 07.06.2024, получают 190 пациентов (табл. 3, 4). В таблице 4 не учтены 12 пациентов, получающих казимерсен по региональным программам.

В связи с внедрением в российскую клиническую практику новых препаратов патогенетической терапии для детей с МДД в региональных системах здравоохранения возникла необходимость организации специального хранения годового запаса таких препаратов, а также обеспечения еженедельных инфузий лекарственных препаратов для детей с данным заболеванием в режиме многолетнего непрерывного применения. Значительная часть детей с МДД являются маломобильными и/или живут на большом расстоянии от медицинской организации, уполномоченной заниматься введением лекарственного препарата. Необходимость еженедельной транспортировки ребенка в медицинскую организацию для инфузии лекарственного препарата является труднорешаемой задачей для многих семей таких пациентов. Вышеперечисленное создает дополнительную нагрузку на персонал медицинских организаций, особенно в субъектах Российской Федерации с наибольшей численностью детей, получающих таргетную те-



Таблица 3

Количество российских детей, получающих патогенетическую таргетную генную терапию в Российской Федерации с помощью фонда «Круг добра»

МНН препарата	Механизм действия	Тип мутации	Количество детей
Аталурен (таблетированный)	Прочитывание стоп-кодона	нонсенс	235
Голодирсен (инфузионный)	Пропуск экзона 53	делеция	15
Вилтоларсен (инфузионный)	Пропуск экзона 53	делеция	73
Этеплирсен (инфузионный)	Пропуск экзона 51	делеция	102

Примечание: 12 пациентов получают казимерсен (инфузионный) — препарат для пропуска экзона 45 — с помощью региональных бюджетов.

рапию: Краснодарский край, Республика Башкортостан, Московская область, Республика Дагестан, город Москва. Необходимо подчеркнуть, что организация инфузионного введения таргетных препаратов детям с МДД не является задачей детских паллиативных служб в регионах нашей страны. Бригады выездной патронажной паллиативной медицинской помощи детям планомерно выполняют амбулаторные посещения пациентов с МДД на дому. Однако не существует нормативных правовых обоснований к тому, чтобы сотрудники данных бригад выполняли инфузии препаратов этиопатогенетической терапии для детей в домашних условиях, как об этом иногда настойчиво просят законные представители детей. Возможным решением данной проблемы может стать разработка оптимальных подходов к организации стационара на дому, а также поиск дополнительных ресурсов по обеспечению транспортировки детей с МДД в медицинскую организацию для инфузионного введения лекарственных препаратов таргетной терапии.

Все вышерассмотренные препараты дают клинический эффект при длительном приеме. Они не устраняют причину болезни, но замедляют скорость прогрессирования и развития симптомов, продлевают на годы способность ходить, предупреждают инвалидизацию. Долгосрочных результатов применения новой терапии пока нет в связи с тем, что препараты недавно пришли в клиническую практику [55, 56, 57, 47, 58].

Еще раз подчеркнем, что вся применяемая в настоящее время патогенетическая терапия (для пропуска экзонов, прочитывания стоп-кодонов) изучалась в клинических исследованиях на фоне постоянного приема пациентами ГКС как базовой терапии. По имеющимся на сегодня результатам, ГКС — важная составляющая разрабатываемой патогенетической терапии, она необходима для максимального проявления ее клинической эффективности [47–60], важны также сохранность и наличие мышечной ткани как точки приложения лекарств.

### Когда и каких эффектов ожидать от терапии МДД?

Любая терапия МДД проявляет себя в долгосрочной перспективе. МДД является тяжелейшим мультисистемным и полиорганным заболеванием, разрушающим все мышцы пациента, а это составляет ≈ 40% от массы тела. Чтобы приостановить разрушение мышц и стабилизировать состояние, а в перспективе и улучшить, необходимо время. Невозможно ожидать эффекта от терапии МДД такого же, как действие антибиотиков, жаропонижающих или обезболивающих препаратов, когда мы можем наблюдать терапевтический эффект через часы и даже минуты. Чтобы увидеть эффект от действия терапии МДД нужны недели, месяцы и даже годы. Необходим запас времени и мышечной ткани как точки приложения терапии, что возможно только при ранней досимптомной диагностике.

В большинстве европейских стран диагноз МДД ставится в 4–4,5 года, в некоторых — до 3 лет. При столь ранней диагностике МДД у каждого выявленного пациента имеется значительный запас времени для раннего начала терапии заболевания. Это делает гораздо менее срочным и значимым внедрение неонатального или селективного скрининга для выявления детей с МДД на досимптомной стадии в таких странах. К сожалению, в Российской Федерации средний возраст молекулярной генодиагностики МДД при существенном увеличении количества выявляемых детей все еще составляет 7 лет и более [61]. К этому возрасту для некоторых препаратов, например генозаместительной терапии (деландистрожден моксепарвовек-рокл (delandistrogene moxeparvovectrokl, Элевидис®, ДМР) терапевтическое окно (4–5 лет) уже закрыто. Еще один усугубляющий момент — мы видим в Российской Федерации не более трети детей с диагностированной МДД, «невидимки» живут за завесой неверных диагнозов (гепатит, детский церебральный паралич, расстройства аутистического спектра, перинатальное поражение ЦНС, плоскостопие и др.) [23, 61].

**Таблица 4**  
**Распределение детей с МДД, получающих препараты для пропуска экзонов, по субъектам Российской Федерации по состоянию на 07.06.2024**

Субъект РФ	Число детей	Субъект РФ	Число детей	Субъект РФ	Число детей
Республика Башкортостан	12	Кировская область	3	Амурская область	1
Краснодарский край	11	Липецкая область	3	Архангельская область	1
Московская область	10	Нижегородская область	3	Астраханская область	1
Республика Дагестан	9	Республика Крым	3	Владимирская область	1
Москва	8	Свердловская область	3	Забайкальский край	1
Санкт-Петербург	7	Брянская область	2	Запорожская область	1
Красноярский край	7	Вологодская область	2	Камчатский край	1
Ярославская область	7	Карачаево-Черкесская Республика	2	Кабардино-Балкарская Республика	1
Кемеровская область	6	Орловская область	2	Калининградская область	1
Чеченская Республика	6	Пензенская область	2	Костромская область	1
Иркутская область	5	Пермский край	2	Новосибирская область	1
Оренбургская область	5	Приморский край	2	Омская область	1
Ростовская область	5	Республика Адыгея	2	Республика Калмыкия	1
Самарская область	5	Республика Бурятия	2	Республика Карелия	1
Воронежская область	4	Республика Северная Осетия (Алания)	2	Республика Мордовия	1
Тверская область	4	Смоленская область	2	Республика Тыва	1
Челябинская область	4	Ставропольский край	2	Саратовская область	1
Алтайский край	3	Тюменская область	2	Тамбовская область	1
Ивановская область	3	Удмуртская Республика	2	Ульяновская область	1
Республика Татарстан	3	Ханты-Мансийский автономный округ - Югра	2	Хабаровский край	1
				Чувашская Республика	1

Для каждого лечебного препарата есть оптимальное терапевтическое окно, но что объединяет всех — нужна точка приложения, а это мышцы. Если они уже разрушены, клиническая эффективность терапии будет гораздо меньше возможной и ожидаемой. Любой терапии при МДД также требуется время для достижения терапевтической концентрации. Это касается препаратов для защиты мышц и восстановления синтеза функционального дистрофина.

Начнем с золотого стандарта терапии — глюкокортикостероидов. Показатели прогрессирования заболевания в группе пациентов с длительным, не менее года, приемом ГКС являются вдвое более низкими, чем в группе пациентов, не принимавших ГКС [36, 37]. Долгосрочное положительное влияние на способность ходить более выражено у детей, которые начали принимать их ранее 7 лет [37, 62]. Дети, принимающие ГКС, ходят дольше на несколько лет, у них не развивается инвалидизирующий сколиоз, больше форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), а значит, позднее возникает необходимость в респираторной поддержке, более сохранены функции рук и сердца [37, 62]. С повсеместным распространением ГКС-терапии сошли на нет операции на

позвоночнике у детей 12–14 лет, корректирующие инвалидизирующий сколиоз у пациентов, которые потеряли способность ходить в 7–9 лет. Для того чтобы заметить клинический эффект от действия ГКС у ходячих детей, требуются недели (ребенок меньше устает и лучше двигается), у неходячих (улучшение функций рук, дыхания) — более длительные сроки.

Лечение ГКС способствовало появлению «новой естественной истории», которая изменила характерное течение МДД. Смертность от всех причин при МДД при лечении ГКС (в течение 15 лет наблюдения) ниже на 76% [36]. Лечение оказывает терапевтический эффект в отношении скелетных мышц грудной клетки, диафрагмы, ширины просвета дыхательных путей и дыхательной функции. С приемом ГКС отмечается более позднее начало кардиомиопатии и меньшее число случаев смертей по причине сердечной недостаточности (0% против 22%,  $p = 0,001$ ) [36].

Разработан, исследован и получил одобрение FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) и ЕМА (Европейское агентство лекарственных средств) в 2023 г. новый диссоциативный ГКС — ваморолон (AGAMREE®, Агамри), пока единственный патогене-

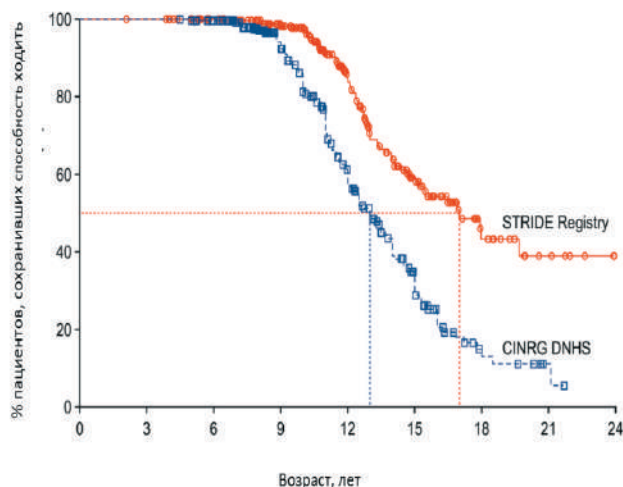


Рис. 3. Возраст потери способности ходить для пациентов с терапией аталуреном + ГКС из регистра STRIDE\* и пациентов с терапией только ГКС из регистра CINRG DNHS\*\* [65].

\* Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence — Стратегические мишени реестров и международная база данных передового опыта.

\*\* CINRG DNHS (The Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study — Кооперативная международная группа нервно-мышечных исследований. Изучение естественной истории пациентов с миодистрофией Дюшенна).

нетический препарат для МДД с одобрениями обоих международных регуляторов, показанный для лечения МДД у пациентов от 2 лет и старше [63, 64]. Используемые в исследовании биомаркеры отразили противовоспалительный механизм действия вamorолонa и его благоприятное влияние на стабильность клеточных мембран, подтверждаемое дозозависимым снижением активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК, маркер разрушения мышечных клеток при МДД). Разработчики полагают, что использование вamorолонa на ранних стадиях заболевания имеет больший потенциал для сохранения мышечных функций, опорно-двигательного аппарата и способности к росту у детей, чем это наблюдается в настоящее время с использованием преднизолонa или дефлазакортa. Авторы отмечают уменьшение количества побочных эффектов, которые препятствуют в настоящее время назначению традиционных ГКС в очень раннем возрасте. Представленные данные позволяют надеяться на то, что время пациентов с МДД низкого роста при длительном приеме используемых ГКС (преднизолон, дефлазакорт) уйдет в прошлое с переходом на прием вamorолонa. Возможно, мы на пороге появления поколения «высоких Дюшеннов» с другим качеством их жизни.

Перейдем к таргетной генотерапии. Аталурен предназначен для пациентов с нонсенс-мутациями,

обеспечивает прочитывание преждевременного стоп-кодона и экспрессию полноразмерного дистрофина. Для проявления клинических эффектов препарата требуется несколько месяцев. Результаты терапии аталуреном совместно с ГКС при многолетнем применении в долгосрочной перспективе — продление способности ходить на 4 года (17 лет против 13 лет в контроле;  $p = 0,0001$ ), более позднее уменьшение прогнозируемой ФЖЕЛ до уровня  $< 60\%$  ( $p = 0,0021$ ), на 2,3 года замедление ухудшения легочной функции до уровня  $< 50\%$  от нормы ( $p = 0,0207$ ), что означает более позднюю необходимость в респираторной поддержке, сохранную сердечную функцию, по сравнению с только терапией ГКС [65] (рис. 3).

Следующая группа препаратов таргетной генотерапии для коррекции больших делеций — препараты для пропуска экзонов в наиболее мутабельной области гена *DMD* (40–55 экзоны). В клинических исследованиях (КИ) препарата таргетной генотерапии вилтоларсенa (пропуск экзона 53) фазы I/II наблюдали дозо- и времязависимое увеличение экспрессии дистрофина [52, 53, 66] (рис. 4). Участники когорт с различными дозами вилтоларсенa исследовательской группы показали более высокие уровни эффективности пропуска экзонов на 24-й неделе лечения по сравнению с 12-й. Документированное увеличение уровня дистрофина было также показано в конце 24-й недели исследовательского лечения у всех 16 участников [57, 67–69].

Участники открытого клинического исследования вилтоларсенa продемонстрировали стабилизацию двигательных функций в течение первых 2 лет лечения и значительное замедление потери двигательных функций в течение следующих 2 лет, тогда как более существенное снижение наблюдалось за весь 4-летний период наблюдения в группе сравнения из регистра CINRG DNHS [68, 69].

Что касается исследовательской группы, то показатели тестов 6-минутной ходьбы (6MWT) и Северной звезды (NSAA) в течение 4 лет исследования оставались стабильными [68, 69]. Стабилизация показателей функциональных тестов на время в течение первых 2 лет и дальнейшее значительное замедление прогрессирования заболевания в течение последующих 2 лет были продемонстрированы у участников, принимавших вилтоларсен, тогда как проспективно собранная контрольная группа сравнения в течение 4 лет наблюдения показала значительное функциональное снижение [67–69]. Сохранность двигательной функции по сравнению с контрольной группой, а также благоприятный профиль безопасности были продемонстрированы в самом длительном на сегодняшний день исследовании терапии вилтоларсеном, в котором он продемонстрировал выраженный функциональный эффект в течение 4 лет по сравнению с группой исторического контроля.

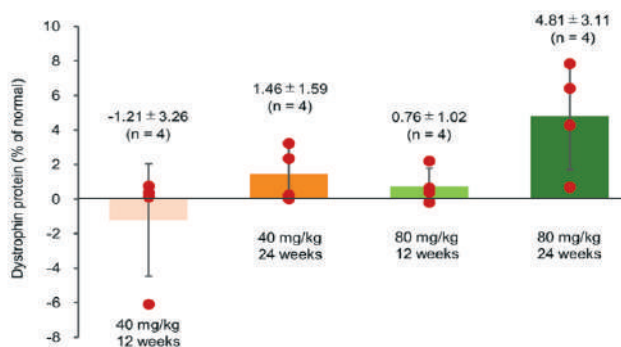


Рис. 4. Дозо- и времязависимое увеличение экспрессии дистрофина в клинических исследованиях вилтоларсена [66].

А именно в течение всего периода терапии вилтоларсеном ни один пациент не потерял способность ходить самостоятельно. Дополнительно показатели теста 6-минутной ходьбы (6MWT) и теста Северной звезды (NSAA) в течение 4 лет исследования оставались стабильными [67–69].

Сроки достижения заявленного уровня синтеза дистрофина для другого препарата этой же группы — этеплирсена (пропуск экзона 51) дольше, чем для вилтоларсена. Через 48 и 188 недель лечения этеплирсеном выявлено увеличение уровня синтеза дистрофина до 0,4 и 0,9% соответственно в сравнении с пациентами контрольной группы [70]. Количество дистрофина у пациентов другого клинического исследования этеплирсена после 96 недель терапии составляло 0,516% [71].

При этом лечение этеплирсеном в течение 3 лет заметно сохраняло способность пациентов передвигаться самостоятельно в сравнении с соответствующим историческим контролем. За 4-летний период лечения этеплирсеном 2 из 12 пациентов, получавших его, потеряли способность передвигаться в первый год исследования, но ни один пациент — позднее (16,6%). Напротив, 11 из 13 (85%) пациентов исторического контроля потеряли способность передвигаться за тот же период клинического исследования [72] (рис. 5).

В 7-летнем наблюдении за пациентами с МДД, получавшими этеплирсен, выявили сохранность способности ходить в среднем на дополнительные 2,1 года ( $p < 0,01$ ) по сравнению с пациентами, получавшими только стандарты терапии [73].

В клинической практике появился первый генозаместительный препарат — деландистроген моксепарвовек-рок1 (delandistrogene moxeparvovect-rok1, Элевидис®, ДМР). Он одобрен в США, Объединенных Арабских Эмиратах и государстве Катар для лечения амбулаторных пациентов в возрасте от 4 до 5 лет с подтвержденной мутацией, вызывающей МДД. Эта терапия разработана для устранения основной причины МДД посредством целевой экспрессии в скелетных, дыхательных и сердечных мышцах микродистро-

фина ДМР — искусственно созданного функционального белка дистрофина, доставляемого в мышечные клетки посредством AAV вектора [74–77]. Это препарат для однократного применения, без дополнительной нагрузки на семьи и систему здравоохранения как еженедельная инфузионная терапия для пропуска экзона.

По результатам клинических исследований четырех пациентов [74–77], ДМР повышал уровень микродистрофина в 81,2% мышечных волокон — в них тестировался терапевтический белок. Уровень КФК, маркера повреждения мышц, снижался более чем на 78%. Через 90 дней после лечения все мальчики показали лучшие результаты в функциональных тестах по сравнению с исходным уровнем. Через 3 года после терапии показатели теста NSAA улучшились на 8,6 балла у пациентов по сравнению контролем. Через 4 года средний балл NSAA был лучше на 7 баллов. У контрольной группы ухудшение в тесте NSAA за аналогичный период времени было более чем на 3 балла.

В апреле 2024 г. экспертный совет фонда «Круг добра» одобрил ДМР для включения в перечень для закупок. В мае положительное решение было получено от попечительского совета фонда. Ожидается, что в 2024 г. однократная генозаместительная терапия может быть назначена ориентировочно 60 мальчикам в возрасте 4–5 лет (не старше 6 лет). Этот препарат стал пятым в ряду закупаемых фондом лекарств для терапии МДД [<https://tass.ru/obschestvo/20673553>]. Снижение возраста диагностики поспособствует тому, что больше детей начнут получать стандартную и патогенетическую терапию в оптимальные сроки.

Нельзя не упомянуть в контексте будущего новый универсальный таблетированный препарат гивиностат, одобренный FDA 21 марта 2024 г. Это ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), предназначенный для лиц с МДД в возрасте от 6 лет и старше. Он воздействует на патологические процессы в мышцах, уменьшая воспаление и потерю мышечной массы. Вторая фаза клинического исследования (NCT01761292) у детей с МДД, в возрасте от 7 до 11 лет показала, что прием гивиностата наряду с постоянным приемом ГКС сопровождался увеличением мышечной массы у детей. Также было установлено снижение количества разрушенных мышц и уменьшение фиброза. Лечение улучшало дыхательную функцию и продлевало на годы способность ходить. После 18 месяцев лечения пациенты показали статистически значимо меньшее увеличение времени, необходимого для подъема на 4 ступени (1,25 с), по сравнению с плацебо (3,03 с), а также меньшее ухудшение показателей теста NSAA [78].

Таким образом клиническая эффективность препаратов патогенетической терапии зависит от функционального состояния пациента, ста-

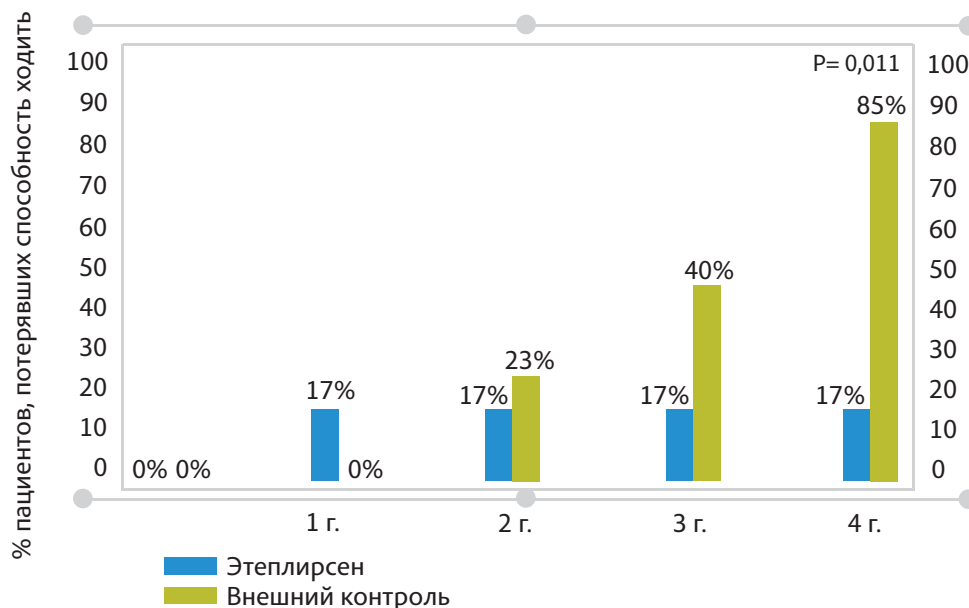


Рис. 5. Результаты анализа данных по сохранности способности ходить за 4 года у пациентов, получавших этеплирсен ( $N = 12$ ) vs. контроль ( $N = 13$ ) [72]

дии прогрессирования заболевания, сохранности мышц и других органов и систем организма и включает стабилизацию и улучшение функционального состояния, замедление прогрессирования заболевания, продление способности детей ходить на несколько лет, улучшение показателей тестов на время и моторику, сохранение работы рук, стабилизацию состояния и функций сердца и дыхательной системы. Для проявления клинической эффективности требуются месяцы и годы приема препаратов.

## Заключение

У патогенетической терапии МДД довольно узкое возрастное и функциональное терапевтическое окно. Чтобы получить максимальную эффективность и пользу для больного, необходимо снижать возраст начала стандартной и патогенетической терапии, начиная ее в досимптомную стадию заболевания. Мы возвращаемся к пирамиде эффективной комплексной терапии, когда ранняя диагностика дает возможности и запас времени для того, чтобы противостоять разрушительному заболеванию, вовремя начать стандартную и патогенетическую терапию. Это базис для приходящей в практику лечения МДД новой патогенетической терапии. Предложенный комплексный подход усиливает действие патогенетической терапии и является основой борьбы с тяжелейшим детским генетическим нервно-мышечным недугом. Вероятно, что в будущем будет использоваться комбинация препаратов различного механизма действия для восстано-

вения дистрофина и поддержания качества мышц, а также для максимального замедления прогрессирования заболевания.

Уже сейчас мы наблюдаем изменение течения заболевания — ГКС, физическая терапия, профилактика остеопороза у детей с МДД продлевает их способность ходить до 12–15 лет. У них нет контрактур, реже случаются переломы длинных трубчатых костей ног и инвалидизирующий сколиоз, отмечается бóльший объем легких, позднее требуется респираторная поддержка, позднее развивается кардиомиопатия. Это уже другое качество жизни, возможности социализации, учебы и работы. Пациенты, получающие таргетные патогенетические исследовательские препараты, демонстрируют стабилизацию и существенное улучшение состояния здоровья. В международной практике пациенты с МДД ходят до 20 и более лет, получают образование, работают, заводят семьи и — у них здоровые дети.

Большинство пациентов с МДД интеллектуально сохранны. Это означает, что заболевание — не приговор, есть перспектива социализации, работы и полноценной качественной человеческой жизни. Детей с МДД в Российской Федерации, получающих таргетную патогенетическую генотерапию, на сегодня более 400. Всплеск возможностей терапии в сложной нозологии всегда сопровождается некоторым запаздыванием реагирования системой оказания медицинской помощи, требуется время и организационные меры для того, чтобы состыковать изменения в потребностях пациентов с новой терапией и имеющимися возможностями здравоохранения. Но это то самое будущее, кото-

рое приходит сегодня в жизнь ранее обреченных детей, оно создает смысл, качество, дает надежду семьям. Перестали быть фатальными такие заболевания, как гемофилия, муковисцидоз и многие ранее неизлечимые заболевания, на наших глазах меняется жизнь детей со спинальной мышечной атрофией. Надеемся, что в горизонте нескольких лет сможем то же самое сказать про МДД.

### Литература

- Mendell J.R., Shilling C., Leslie N. D. et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2012 Mar;71(3):304–13. doi: 10.1002/ana.23528. PMID: 22451200.
- Ryder S., Leadley R. M., Armstrong N. et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017. Apr 26;12(1):79. doi: 10.1186/s13023-017-0631-3. PMID: 28446219; PMCID: PMC5405509.
- Mah J.K., Clemens P. R., Guglieri M. et al. Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy: A 30-Month Nonrandomized Controlled Open-Label Extension Trial. *JAMA Netw. Open.* 2022; 5 (1): e2144178. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.44178.
- Bladen C.L., Rafferty K., Straub V. et al. The TREAT-NMD Duchenne muscular dystrophy registries: conception, design, and utilization by industry and academia. *Hum. Mutat.* 2013. Nov;34(11):1449–57. doi: 10.1002/humu.22390. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23913485.
- Tyler K. L. Origins and early descriptions of “Duchenne muscular dystrophy”. *Muscle Nerve.* 2003 Oct;28(4):402–22. doi: 10.1002/mus.10435. PMID: 14506712.
- Aartsma-Rus A., Hegde M., Ben-Omran T. et al. Evidence-based consensus and systematic review on reducing the time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr.* 2019 Jan;204:305–313.e14. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.043. PMID: 30579468.
- Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 7, 13 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>.
- Mercuri E., Bonnemann C. G., Muntoni F. Muscular dystrophies. Comprehensive overview of the clinical and genetic aspects of muscular dystrophies. *Lancet.* 2019 Nov 30;394(10213):2025–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32910-1. PMID: 31789220.
- Monaco A.P., Bertelson C. J., Liechti-Gallati S. et al. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics.* 1988 Jan;2(1):90–5. doi: 10.1016/0888-7543(88)90113-9. PMID: 3384440.
- Гремякова О.И., Гремякова Т. А. Невидимые мальчики. *RARUS.* 2021. 19. С. 42–47.
- Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C. M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018 Mar;17(3):251–267. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3. Epub 2018 Feb 3. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2018 Apr 4; PMID: 29395989; PMCID: PMC5869704.
- Crisafulli S., Sultana J., Fontana A. et al. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2020 Jun 5;15(1):141. doi: 10.1186/s13023-020-01430-8. PMID: 32503598; PMCID: PMC7275323.
- Romitti P.A., Da P., Zhu Y. et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. 2015 Mar;135(3):513–21. doi: 10.1542/peds.2014-2044. Epub 2015 Feb 16. Erratum in: *Pediatrics.* 2015 May;135(5):945. PMID: 25687144; PMCID: PMC4477633.
- Nakamura A., Shiba N., Miyazaki D. et al. Comparison of the phenotypes of patients harboring in-frame deletions starting at exon 45 in the Duchenne muscular dystrophy gene indicates potential for the development of exon skipping therapy. *J Hum Genet.* 2017/ Apr;62(4):459–463. doi: 10.1038/jhg.2016.152. Epub 2016 Dec 15. PMID: 27974813.
- Nakamura A., Fueki N., Shiba N. et al. Deletion of exons 3–9 encompassing a mutational hot spot in the DMD gene presents an asymptomatic phenotype, indicating a target region for multiexon skipping therapy. *J Hum Genet.* 2016 Jul;61(7):663–7. doi: 10.1038/jhg.2016.28. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27009627.
- Garcia S., de Haro T., Zafra-Ceres M. et al. Identification of de novo mutations of Duchenne/Becker muscular dystrophies in southern Spain. *Int J Med Sci.* 2014 Jul 17;11(10):988–93. doi: 10.7150/ijms.8391. PMID: 25076844; PMCID: PMC4115237.
- Wang R.T., Barthelemy F., Martin A. S., Douine E. D., Eskin A., Lucas A., Lavigne J., Peay H., Khanlou N., Sweeney L., Cantor R. M., Miceli M. C., Nelson S. F. DMD genotype correlations from the Duchenne Registry: Endogenous exon skipping is a factor in prolonged ambulation for individuals with a defined mutation subtype. *Hum Mutat.* 2018 Sep;39(9):1193–1202. doi: 10.1002/humu.23561. Epub 2018 Jul 12. PMID: 29907980; PMCID: PMC6175390.
- Chen W.J., Lin Q. F., Zhang Q. J. et al. Molecular analysis of the dystrophin gene in 407 Chinese patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy by the combination of multiplex ligation-dependent probe amplification and Sanger sequencing. *Clin Chim Acta.* 2013 Aug 23;423:35–8. doi: 10.1016/j.cca.2013.04.006. Epub 2013 Apr 13. PMID: 23588064.
- Yu H., Chen Y. C., Liu G. L. Wu Z. Y. A de novo mutation in dystrophin causing muscular dystrophy in a female patient. *Chin. Med. J.* 130, 2273–2278 (2017). DOI:10.4103/0366-6999.21533/
- Caskey C.T., Nussbaum R. L., Cohan L. C., Pollack L. Sporadic occurrence of Duchenne muscular dystrophy: evidence for new mutation. *Clin Genet.* 1980 Nov;18(5):329–41. doi: 10.1111/j.1399-0004.1980.tb02293.x. PMID: 7460369.
- Haldane J. B. The rate of spontaneous mutation of a human gene. 1935. *J. Genet.* 83, 235–244 (2004). doi: 10.1007/BF02982403.
- Helderman-van den Enden A. T., de Jong R., den Dunnen J. T. et al. Recurrence risk due to germ line mosaicism: Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Clin Genet.* 2009 May;75(5):465–72. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01173.x. PMID: 19475718.
- Emery A. E. The muscular dystrophies. *Lancet.* 2002 Feb 23;359(9307):687–95. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07815-7. PMID: 11879882.
- Ferizovic N., Summers J., Ortiz de Zarate I. B. et al. Prognostic indicators of disease progression in Duchenne muscular dystrophy: A literature review and evidence synthesis. *PLoS One.* 2022 Mar 25;17(3): e0265879. doi: 10.1371/journal.pone.0265879. PMID: 35333888; PMCID: PMC8956179.
- Bianchi M.L., Morandi L., Andreucci E. et al. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. *Osteoporos Int* 2011;(22):529–39. DOI: 10.1007/s00198-010-1275-5.
- Bian Q., McAdam L., Grynpas M. et al. Increased rates of vitamin D insufficiency in boys with Duchenne muscular dystrophy despite higher vitamin D3 supplementation. *Global Pediatric Health* 2019;(6):1–7. DOI: 10.1177/2333794X19835661.

27. 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 имени Л. О. Бадаляна*. 2021;2(1):38–50. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-1-38-50>.
28. Jansen M., van Alfen N., Geurts A. C.H. et al. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial “No use is disuse”. *Neurorehabilit Neural Rep* 2013;27(9):816–27. DOI: 10.1177/1545968313496326.
29. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера. *Клинические рекомендации*. 2023. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/773\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/773_1).
30. Wasala N.B., Shin J. H., Lai Y. et al. Cardiac specific expression of  $\Delta H2-R15$  mini-dystrophin normalized all ECG abnormalities and the end-diastolic volume in a 23-m-old mouse model of Duchenne dilated cardiomyopathy. *Hum. Gene Ther.* 29, 737–748 (2018). PMID: 29433343; PMCID: PMC6066193.
31. Vo A.H., McNally E. M. Modifier genes and their effect on Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol*. 2015 Oct;28(5):528–34. doi: 10.1097/WCO.000000000000240. PMID: 26263473; PMCID: PMC4591871.
32. Ricotti V., Mandy W. P., Scoto M. et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Jan;58(1):77–84. doi: 10.1111/dmnc.12922. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26365034.
33. Thangarajh M., Hendriksen J., McDermott M.P. et al. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. *Neurology*. 2019 Oct 22;93(17): e1597-e1604. doi: 10.1212/WNL.0000000000008363. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31594858; PMCID: PMC6946466.
34. Kieny P., Chollet S., Delalande P. et al. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. *Ann Phys Rehabil Med*. 2013 Sep;56(6):443–54. doi: 10.1016/j.rehab.2013.06.002. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23876223.
35. Broomfield J., Hill M., Guglieri M. et al. Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy: Reproduced Individual Patient Data Meta-analysis. *Neurology*. 2021 Dec 7;97(23): e2304-e2314. doi: 10.1212/WNL.0000000000012910. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34645707; PMCID: PMC8665435.
36. Schram G., Fournier A., Leduc H. et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. Mar. 5;61(9):948–54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.008. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23352781.
37. Henricson E.K., Abresch R. T., Cnaan A. et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: Glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. *Muscle Nerve*. 2013 Jul;48(1):55–67. doi: 10.1002/mus.23808. Epub 2013 May 6. PMID: 23649481; PMCID: PMC4103170.
38. Гремякова Т.А., Артемьева С. Б., Байбарина Е. Н. Гремякова О. И. и др. Консенсус по концепции современной эффективной терапии мышечной дистрофии Дюшенна. *Нервно-мышечные болезни* 2023;13(2). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-00-00.
39. Patterson G., Conner H., Groneman M., Duchenne muscular dystrophy: Current treatment and emerging exon skipping and gene therapy approach, *Eur, J, Pharmacol*. 2023 May 15;947:175675. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175675. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36963652. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299923001863>).
40. Waldrop M.A., Flanigan K. M. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Curr. Opin. Neurol*. 2019;32(5):722–727. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000739. PMID: 31343429.
41. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C. M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018;17(4):347–361. doi:10.1016/S1474-4422(18)30025-5.
42. Гремякова Т.А. и др. Ранняя диагностика и терапия не зарегистрированными в РФ лекарственными препаратами. *Методические рекомендации по мышечной дистрофии Дюшенна / мышечной дистрофии Беккера. Приложение к журналу «Педиатрия им. Г. Н. Сперанского», № 6, 2023* <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54943011>. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-217-256. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-6-217-256>.
43. mBirnkrant D.J., Bushby K., Bann C. M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):445–455. doi:10.1016/S1474-4422(18)30026-7.
44. Marden J.R., Freimark J., Yao Z., Signorovitch J., Tian C., Wong B. L. Real-world outcomes of long-term prednisone and deflazacort use in patients with Duchenne muscular dystrophy: experience at a single, large care center. *J Comp Eff Res*. 2020;9(3):177–189. doi:10.2217/cer-2019-0170.
45. Humbertclaude V., Hamroun D., Bezzou K. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2012 Mar;16(2):149–60. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.07.001. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21920787.
46. Ricci G., Bello L., Torri F. et al. Therapeutic opportunities and clinical outcome measures in Duchenne muscular dystrophy. *Neurol Sci* 2022;1-9. DOI:10.1007/s10072-022-06085-w.
47. Campbell C., Barohn R. J., Bertini E. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J Comp Eff Res* 2020;9(14):973–84. DOI: 10.2217/cer-2020-0095.
48. Aartsma-Rus A., Corey D. R. The 10th oligonucleotide therapy approved: golodirsen for Duchenne muscular dystrophy. *Nucleic Acid Ther*. 2020;30(2):67–70. doi:10.1089/nat.2020.0845.
49. Casimersen (Amondys 45) for Duchenne muscular dystrophy. *Med Lett Drugs Ther*. 2021;63(1627): e104-e105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34181634>. Accessed November 15, 2021.
50. Shirley M. Casimersen: first approval. *Drugs*. 2021;81(7):875–879. doi:10.1007/s40265-021-01512-2.
51. Dhillon S. Viltolarsen: first approval. *Drugs*. 2020; 80 (10):1027-1031. doi:10.1007/s40265-020-01339-3.
52. Roshmi R.R., Yokota T. Pharmacological Profile of Viltolarsen for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: A Japanese Experience. *Clin Pharmacol*. 2021 Dec 16; 13:235–242. doi: 10.2147/CPAA.S288842. PMID: 34938127; PMCID: PMC8688746.
53. Roshmi R.R., Yokota T. Viltolarsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drugs Today*. 2019;55(10):627. doi:10.1358/dot.2019.55.10.3045038.

54. Lim K.R., Maruyama R., Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11:533–545. doi:10.2147/DDDT.S97635.
55. Frank D.E., Schnell F. J., Akana C. et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2020;94: e2270–e2282. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009233.
56. Mercuri E., Muntoni F., Osorio A.N.J. et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *Comp Eff Res* 2020; 9(5):341–360. PMID: 31997646 PMID: PMC7610147 DOI: 10.2217/ce-2019–0171.
57. Clemens P.R., Rao V. K., Connolly A. M. et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020;77(8):982–991. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264.
58. Servais L., Mercuri E., Straub V. et al. Long-Term Safety and Efficacy Data of Golodirsen in Ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping: A First-in-human, Multicenter, Two-Part, Open-Label, Phase 1/2 Trial. *Nucleic Acid Ther* 2022;32(1):29–39. DOI: 10.1089/nat.2021.0043.
59. Mendell J.R., Goemans N., Lowes L. P. et al. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2016;79(2):257–271. DOI: 10.1002/ana.24555.
60. Гремякова Т.А., Артемьева С. Б., Вашакмадзе Н. Д. и др. Основополагающее значение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» в комплексной оценке состояния пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. *Нервно-мышечные болезни.* 2022;12(2):10–18. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18>. [Gremyakova T. A., Artemyeva S. V., Vashakmadze N. D. et al. The concept of “ambulatory” and “non-ambulatory” in patients with Duchenne muscular dystrophy: definitions and criteria. /*Neuromuscular Dis* 2022;12(2):10–18. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18>.
61. Гремякова Т.А., Гремякова О. И., Зинина Е. В. и др. Ранняя диагностика миодистрофии Дюшенна: актуальность, проблемы, возможности и перспективы. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2024;103(3). С. 102–106.
62. Mcdonald C.M., Henricson E. K., Abresch R. T. et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study—a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: design of protocol and the methods used. *Muscle Nerve* 48(1), 32–54 (2013).
63. Mah J.K., Clemens P.R., Guglieri M., Smith E. C., Finkel R. S. et al; NorthStar UK Network and CINRG DNHS Investigators. Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy: A 30-Month Nonrandomized Controlled Open-Label Extension Trial. *JAMA Netw Open.* 2022 Jan 4;5(1): e2144178. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.44178. PMID: 35076703; PMID: PMC8790668.
64. Гремякова Т.А., Савва Н. Н. Мышечная дистрофия Дюшенна — молекулярный патогенез и противовоспалительная фармакотерапия ингибиторами NF-κB. *Pallium.* 2019. № 2. С. 17–24.
65. Mercuri E., Osorio A. N., Muntoni F. STRIDE and CINRG DNHS investigators. Safety and effectiveness of ataluren in patients with nonsense mutation DMD in the STRIDE Registry compared with the CINRG Duchenne Natural History Study (2015–2022): 2022 interim analysis. *J. Neurol.* 2023 Aug;270(8):3896–3913. doi: 10.1007/s00415-023-11687-1. Epub 2023 Apr 28. Erratum in: *J Neurol.* 2023 Sep;270(9):4583. PMID: 37115359; PMID: PMC10141820.
66. Komaki H., Takeshima Y., Matsumura T. et al. Viltolarsen in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients: a Phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(12):2393–2408. doi:10.1002/acn3.51235.
67. Clemens P.R., Rao V. K., Connolly A. M. et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020;77(8):982–991. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264.
68. Clemens P.R., Rao V. K., Connolly A. M. et al. CINRG DNHS Investigators; Hoffman EP. Long-Term Functional Efficacy and Safety of Viltolarsen in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2022;9(4):493–501. doi: 10.3233/JND-220811. PMID: 35634851; PMID: PMC9398057.
69. Clemens P.R., Rao V. K., Connolly A. M., Harper A. D., Efficacy and Safety of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: Results From the Phase 2, Open-Label, 4-Year Extension Study. *J. Neuromuscul Dis.* 2023;10(3):439–447. doi: 10.3233/JND-221656. PMID: 37005891; PMID: PMC10200237.
70. Charleston J.S., Schnell F. J., Dworzak J. et al. Eteplirsen treatment for Duchenne muscular dystrophy: Exon skipping and dystrophin production. *Neurology.* 2018 Jun 12;90(24): e2146–e2154. doi: 10.1212/WNL.0000000000005680. Epub 2018 May 11. Erratum in: *Neurology.* 2018 Sep 25;91(13):637. PMID: 29752304.
71. Schneider A.E., Aartsma-Rus A. Developments in reading frame restoring therapy approaches for Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opin Biol Ther.* 2021 Mar;21(3):343–359. doi: 10.1080/14712598.2021.1832462. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33074029.
72. CHMP assessment report. Exondys. 20 September 2018. EMA/691796/2018. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/exondys-epar-refusal-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/exondys-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf).
73. Mitelman O., Abdel-Hamid H.Z., Byrne B. J. et al. A Combined Prospective and Retrospective Comparison of Long-Term Functional Outcomes Suggests Delayed Loss of Ambulation and Pulmonary Decline with Long-Term Eteplirsen Treatment. *J Neuromuscul Dis.* 2022;9(1):39–52. doi: 10.3233/JND-210665. PMID: 34420980; PMID: PMC8842766.
74. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. ELEVIDYS. <https://www.fda.gov/media/169679/download>.
75. DMD Boys Experience Biological, Functional Gains in SRP-9001 Study. <https://muscular dystrophynews.com/news/dmd-boys-experienced-biological-functional-gains-in-srp-9001-trial/>.
76. Mendell J.R., Sahenk Z., Lehman K. J. et al. Long-term safety and functional outcomes of delandistrogene moxeparvovec gene therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy: A phase 1/2a nonrandomized trial. *Muscle Nerve.* 2024 Jan;69(1):93–98. doi: 10.1002/mus.27955. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37577753.
77. Mendell J.R., Proud C., Zaidman C. M. et al. Practical Considerations for Delandistrogene Moxeparvovec Gene Therapy in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Neurol.* 2024 Apr;153:11–18. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.01.003. Epub 2024 Jan 5. PMID: 38306745.
78. Mercuri E., Vilchez J. J., Boespflug-Tanguy O., Safety and efficacy of givinstat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2024 Apr;23(4):393–403. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00036-X. PMID: 38508835.