

Выявление пациентов с орфанной патологией в результате рутинного анализа уровня креатинфосфокиназы. Опыт Красноярского края

Е.В. Шишкина

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Елена Викторовна Шишкина alenas1977@mail.ru

Введение. Миодистрофия Дюшенна (МДД) – тяжелое генетическое заболевание, обычно поражающее мальчиков и проявляющееся в детском возрасте постепенной потерей мышечной силы вплоть до остановки дыхания. В настоящее время существует несколько успешных вариантов терапии заболевания, однако лечение наиболее эффективно в возрасте до 5 лет. В связи с этим становится актуальной проблема установления/верификации диагноза до того возраста, когда лечение еще может облегчить жизнь пациента. На территории Российской Федерации выявлено всего около 1500 мальчиков с МДД при расчетном показателе 3500.

Цель исследования – диагностировать все случаи МДД на территории Красноярского края, определяя уровень креатинфосфокиназы у всех пациентов, поступающих в неврологическое отделение.

Материалы и методы. Исследование проводилось врачами-неврологами на базе неврологических отделений КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» и КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства». При выявлении повышенного уровня креатинфосфокиназы у детей проводился генетический анализ на МДД.

Результаты и выводы. Передовой опыт Красноярского края позволил с помощью недорогого анализа уровня креатинфосфокиназы выявить всех пациентов с МДД, поступавших в неврологические отделения КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» и КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства». Число выявляемых пациентов с МДД теперь составляет около 4 в год. Благодаря такому подходу наблюдается соответствие числа реальных пациентов эпидемиологическому расчетному показателю по Красноярскому краю.

Ключевые слова: миодистрофия Дюшенна, креатинфосфокиназа, ранняя диагностика

Для цитирования: Шишкина Е.В. Выявление пациентов с орфанной патологией в результате рутинного анализа уровня креатинфосфокиназы. Опыт Красноярского края. Русский журнал детской неврологии 2024;19(1):10–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-10-17>

Identification of patients with orfan pathology as a result of routine creatine phosphokinase level analysis. The experience of the Krasnoyarsk Territory

E.V. Shishkina

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Contacts: Elena Viktorovna Shishkina alenas1977@mail.ru

Background. Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a severe genetic disease that usually affects boys and it is characterized by a gradual loss of muscle strength up to respiratory arrest from the childhood. Currently, there are several types of successful pathogenic therapies for the disease, but it is most effective before the age of 5 years. Thereby, the problem of verifying the diagnosis before the treatment fails to work (when treatment can still make the patient's life easier) becomes urgent. In the Russian Federation only about 1,500 boys are diagnosed with DMD, when the calculated value is 3,500.

Aim. To identify all cases of DMD among patients in the neurological departments of hospitals in the Krasnoyarsk region by measuring the level of creatine phosphokinase.

Materials and methods. This study was estimated by neurologists in the Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital No. 1 and the Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health. When elevated levels of creatine phosphokinase were detected in children, genetic analysis was performed to verify DMD.

Results and conclusion. Innovate experience of Krasnoyarsk region made it possible to identify all patients with DMD in the neurological departments of the Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital No. 1 and the Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health using cheap creatine phosphokinase level analysis. The number of patients diagnosed with DMD is now ~4 cases per year. As a result, there is a correspondence between the number of real patients and the epidemiological estimate quantity for the Krasnoyarsk region.

Keywords: Duchenne myodystrophy, creatine phosphokinase, early diagnosis

For citation: Shishkina E.V. Identification of patients with orfan pathology as a result of routine creatine phosphokinase level analysis. The experience of the Krasnoyarsk Territory. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(1):10–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-10-17>

Введение

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией гена *DMD*, кодирующего белок дистрофин, приводящее к отсутствию или недостаточной функции дистрофина [3]. Наиболее распространенными мутациями при МДД являются делеции (~65 %) и нонсенс-мутации (~13 %). Точечные и малые мутации, а также дупликации составляют ~12 и 10 % от общего числа мутаций соответственно [6]. Заболеваемость МДД оценивается как 1 случай на 3500–6000 новорожденных мальчиков [5]. В России диагностировано лишь около 1500 случаев, что говорит о гиподиагностике [1]. Во всем мире МДД считается «убийцей мальчиков № 1». Заболевание проявляется прогрессирующей мышечной слабостью, мышечной атрофией и, как следствие, сердечной и дыхательной недостаточностью. При естественном течении болезни МДД уже к 7–10-летнему возрасту приводит к выраженным двигательным ограничениям, а к 11–13 годам пациенты становятся неамбулаторными и передвигаются в инвалидном кресле [18]. Смерть наступает на 3-м десятилетии от сердечно-легочной недостаточности [3].

Мышечная дистрофия Дюшенна — врожденное, неуклонно прогрессирующее заболевание. К сожалению, в России средний возраст установления диагноза составляет 7–8 лет [2]; по другим данным, ситуация уже несколько изменилась в лучшую сторону, и теперь он составляет 6 лет [1]. Настолько поздний возраст установления диагноза связан с тем, что первые признаки МДД могут быть приняты за симптомы другого заболевания или задержку физического развития. Кроме того, не все родители осведомлены о правильных сроках развития ребенка, что приводит к более позднему обращению к врачу и, как следствие, более позднему установлению диагноза. Нельзя не упомянуть и о маршрутизации пациентов, так как она тоже вносит

свой вклад в задержку диагностики. Достаточно часто родители впервые обращаются к участковому педиатру, который должен заподозрить МДД и направить пациента на анализ уровня креатинфосфокиназы (КФК) и/или к специалистам: неврологу и генетику. Также на практике приходится сталкиваться с ситуацией, когда родители, увидев отклонения в развитии ребенка, вовсе не обращаются к врачу, объясняя эти отклонения индивидуальными особенностями. В таком случае вся ответственность переходит на врачей, которые должны обратить внимание на отклонения в развитии пациента. При этом чем раньше врач сможет заподозрить заболевание, тем раньше будет установлен диагноз и начата терапия. На практике довольно часто приходится сталкиваться с тем, что врачи первичного звена, видя нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, направляют пациента к ортопеду-травматологу, который не только не может помочь пациенту с точки зрения своей специализации, но и, к сожалению, не всегда может заподозрить заболевание на раннем этапе. Это приводит к тому, что срок лечения у ортопеда-травматолога может затянуться до 2 лет, когда теряется драгоценное время и пациент не получает должную терапию. При этом ожидание приема врачей-специалистов в регионах может составлять от 2 нед до 1 мес, что является достаточно большим сроком для пациентов с таким диагнозом.

Не следует забывать и о том, что на практике встречаются пациенты, у которых повышен уровень КФК и/или печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)), но нет никаких клинических проявлений заболевания. Это должно насторожить врача, получившего такие результаты. В данной ситуации существует опасность того, что высокие уровни этих показателей будут приняты за симптомы заболевания печени, что приведет к перенаправлению пациента к врачу-инфекционисту, что также способствует увеличению сроков установления

диагноза. Помимо этого врачам первичного звена и врачам стационара следует обращать особое внимание на пациентов с расстройствами аутистического спектра и пациентов с задержкой психического развития, так как эти проявления часто сопровождают МДД.

Кроме пациентов с данным диагнозом нельзя не упомянуть и их родителей и близких родственников. В век современных технологий родители достаточно часто обращаются к сети Интернет для поиска информации о заболеваниях. И они сталкиваются с тем, что информация, размещенная в недостоверных источниках, приводит к нарушению их психологического состояния, что напрямую отражается на состоянии ребенка. Умение врачей правильно донести информацию до родителей является ключевым фактором в борьбе с МДД. Важно объяснить родителям, что заболевание, выявленное на раннем этапе, поддается коррекции, терапия продлевает активную и полноценную жизнь их детей, а реабилитационные мероприятия дополняют терапию и позволяют пациенту дольше оставаться в амбулаторном статусе. При этом необходимо донести до родителей, что их активное участие в лечении ребенка — залог его долгой и активной жизни. Так, со своей стороны они могут проводить своим детям гимнастику и растяжку, что является лучшей профилактикой развития контрактур.

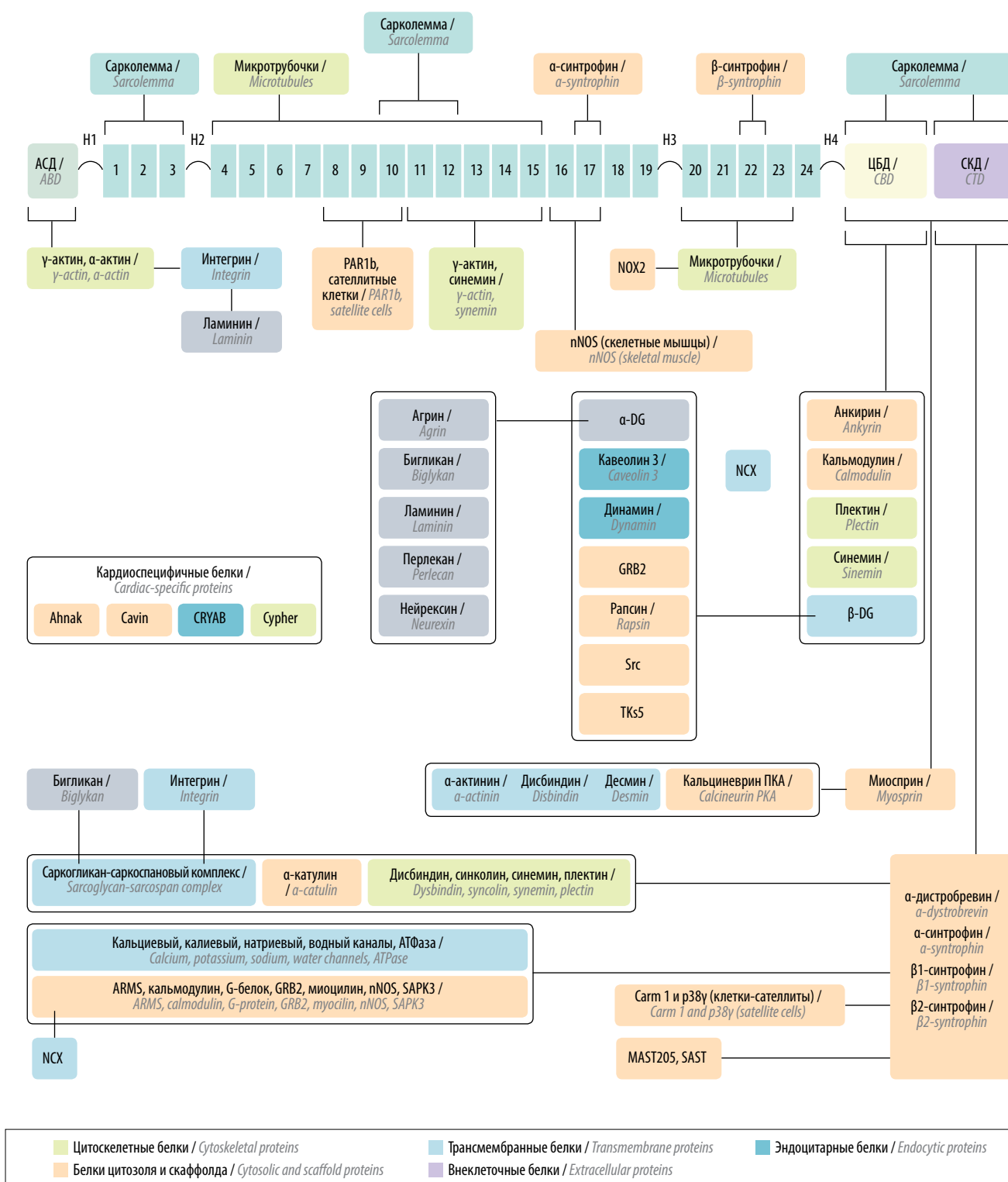
С возрастом пациенты с МДД утрачивают способность к самостоятельному передвижению, начинают развиваться осложнения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Это связано с функциями дистрофина, структура которого нарушена у больных МДД. Если детально рассмотреть дистрофин-ассоциированный белковый комплекс (см. рисунок) [10], становятся очевидны нарушения, влекущие за собой мутации в определенных доменах белка. Чаще всего мутации затрагивают домены, участвующие в связи дистрофина с сарколеммой, что приводит к нарушению ее целостности из-за ослабления связей между внеклеточным матриксом и цитоскелетом. При сокращении мышц возрастает вероятность повреждения сарколеммы и, соответственно, разрушения мышечных волокон. Помимо этого влияние оказывает и нарушенная регенерация мышечных клеток. Из-за этих, а также ряда других факторов (свободные радикалы, повышенное содержание кальция в цитозоле) у пациентов с МДД происходит постепенная деградация мышц. Чем более выражено поражение мышц и чем критичнее мутация, тем быстрее пациент теряет двигательную активность. Заболевание затрагивает не только скелетные мышцы, но и мышцу сердца. Несмотря на активную работу сердца с самого рождения, поражение миокарда чаще всего проявляется позднее. Вероятно, это связано со сниженной экспрессией дистрофина в сердце, а также с несколько другим строением дистрофин-

ассоциированного белкового комплекса. Соответственно, присутствие мутантного дистрофина некоторое время не вызывает очевидных проявлений. В центральной нервной системе также присутствует изоформа дистрофина, поэтому нарушения в структуре белка могут сказываться и на когнитивных особенностях больных МДД.

Отсутствие эффективной репарации и хроническое воспаление с течением времени приводят к постепенному замещению мышечной ткани на жировую и фиброзную. Обычно этот процесс начинает активно происходить уже в возрасте 2–3 лет. Все виды заместительной терапии разработаны для восполнения функций мышечной ткани, поэтому терапия будет максимально эффективна, пока мышечная ткань у пациента присутствует в достаточном количестве (в 2–3 года или в более раннем возрасте), тогда как в старшем возрасте, когда остаются фиброзная и жировая ткани, терапия практически неэффективна. Начавшаяся на наиболее раннем этапе терапия позволяет не только сохранить у пациента способность к самостоятельному передвижению, но и сдвинуть сроки развития осложнений со стороны других органов-мишеней. Поздняя диагностика приводит к позднему назначению терапии, поздним реабилитационным мероприятиям, которые на поздних стадиях болезни становятся малоэффективными, и, как следствие, к ранней инвалидизации детей. С одной стороны, это экономически потерянные для общества налогоплательщики, с другой — прямые экономические потери в виде ухаживающего взрослого. Кроме того, это дополнительные выплаты из бюджета по инвалидности, полное лекарственное и техническое обеспечение ребенка-инвалида, а также гораздо большие затраты на реабилитационные мероприятия.

Вместе с тем ранняя диагностика и своевременно назначенное патогенетическое лечение способны не только продлить активные годы жизни ребенка, но и позволить ему получить образование и стать полноценным членом социума, создать свою семью и иметь детей. Также и родители такого ребенка смогут вести полноценную, социально активную жизнь на благо общества. А при наличии медико-генетического консультирования и правильном подходе к планированию беременности родители пациентов чаще совершают осознанный репродуктивный выбор.

Для того чтобы врач заподозрил МДД и отправил пациента на генетическую диагностику, для сокращения среднего возраста установления диагноза и для более раннего начала лечения необходимо проведение недорогого и простого в исполнении анализа — исследования уровня КФК. Уровень КФК отражает степень повреждения содержащих данный фермент клеток. При МДД этот показатель значительно повышается уже на доклинической стадии, поскольку при данном



Дистрофин и связанные с ним белки. Белки, взаимодействующие с дистрофином, можно разделить на цитоскелетные, трансмембранные, внеклеточные, цитозольные сигнальные и каркасные (скаффолда), эндоцитарные и кардиоспецифичные. АСД – актин-связывающий домен; ЦБД – цистеин-богатый домен; СКД – С-концевой домен; DG – дистрогликан; NCX – натрий-кальциевый обменник; nNOS – нейрональная синтаза оксида азота; NOX2 – НАДФН-оксидаза 2 [10]

Dystrophin and related proteins. Proteins that interact with dystrophin can be divided into cytoskeletal, transmembrane, extracellular, cytosolic signaling and scaffold proteins, endocytic and cardiac-specific proteins. ABD – actin binding domain; CBD – cysteine-rich domain; CTD – C-terminal domain; DG – dystroglycan; NCX – sodium-calcium exchanger; nNOS – neuronal nitric oxide synthase; NOX2 – NADPH oxidase 2 [10]

заболевании из-за повышенной проницаемости сарколеммы происходит распад миоцитов и высвобождение КФК в кровь, как и других продуктов цитолиза. В настоящее время существует негосударственная программа генетической диагностики МДД. Де-факто бюджетные средства при установлении диагноза МДД будут расходоваться только на недорогое исследование уровня КФК.

Средняя стоимость анализа уровня КФК в лабораториях составляет около 300 руб. без учета взятия биоматериала, в то время как стоимость проведения мультиплексной лигазной цепной реакции (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA), которая является стандартом диагностики МДД, значительно выше. При этом благодаря инициативе со стороны ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» на диагностику МДД методом MLPA расходуются не бюджетные средства, а средства программы, направленной на диагностику орфанных заболеваний. Сроки выполнения анализа, определяющего уровень КФК, составляют 1–2 дня, в то время как диагностика методом MLPA может занять до 1,0–1,5 мес. Начиная с 2015 г. было предложено проводить анализ уровней КФК, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), АСТ и АЛТ у детей, поступивших в неврологическое отделение больницы, для определения возможности выявления таким образом недиагностированных случаев МДД.

Цель исследования — диагностировать все случаи МДД на территории Красноярского края, определяя уровень КФК у всех пациентов, поступающих в неврологическое отделение.

Материалы и методы

На базе КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» и КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» в неврологических отделениях стационара с охватом пациентов в возрастной группе с 1 мес до 18 лет в течение последних 8 лет проводится рутинный анализ уровней КФК, ЛДГ, ЩФ, АСТ и АЛТ у детей. Данный анализ проводится в 100 % случаев всем детям в возрасте от 1 мес до 3 лет, поступающим в неврологическое отделение. При возрасте пациента старше 3 лет имеет место дифференцированный подход, и данный биохимический анализ проводится в следующих ситуациях:

1. Ребенок отстает в физическом развитии (не ходит в возрасте 16–18 мес или имеются другие признаки отставания в становлении двигательных навыков, например ребенок сел или начал переворачиваться позднее нормативных сроков).
2. При всех формах детского церебрального паралича.

3. У ребенка наблюдается спорадическая ходьба на цыпочках.
4. У пациента имеется неуточненное нарушение функции мышц (ребенок часто спотыкается, падает, не прыгает, с трудом поднимается по лестнице, ему свойственна низкая двигательная активность).
5. Ребенок применяет прием Говерса при вставании (при подъеме из положения на корточках опирается руками на пол и поднимается, опираясь руками на колени, «взбирается по себе») [3].
6. У пациента отягощенный анамнез по МДД или у его близких родственников имеется неуточненное нервно-мышечное заболевание.

Обоснованием для проведения данного анализа является возможность заподозрить МДД на досимптомной стадии или стадии плато, поскольку повышение концентрации КФК в 10–100 раз и необъяснимое повышение уровней трансаминаз (АСТ, АЛТ) являются облигатными признаками МДД.

Результаты

Расчетное число больных МДД в Красноярском крае, согласно средним показателям заболеваемости, составляет 35–60. На ноябрь 2023 г. в регистре МДД Красноярского края состоит 48 пациентов, из них 25 проживают в Красноярске, 23 — в районах края. Средний возраст установления диагноза в Красноярске составляет 4 года, а в районах Красноярского края — 6 лет, при этом у 25 больных диагноз был установлен до 3 лет. Наиболее ранняя диагностика МДД была проведена пациенту в возрасте 7 мес. Если до внедрения в практику определения уровня КФК в год выявлялось не более 1 ребенка с МДД на территории края, то в период с 2015 по 2023 г. было выявлено 66,6 % всех пациентов, внесенных в настоящее время в краевой регистр с МДД, без учета детей, прибывших из других регионов (стран). Средний показатель выявляемости МДД составляет 4 случая в год. Исходя из числа пациентов и основываясь на данных эпидемиологии конкретного заболевания, можно сказать, что в регионе выявлены все больные МДД. И в этих результатах главная заслуга принадлежит программе скринингового исследования уровней КФК, ЛДГ, ЩФ, АСТ и АЛТ.

Важность ранней диагностики напрямую связана с эффективностью лечения. Ключевым фактором в развитии данного заболевания является нарушение синтеза дистрофина, который содержится в мышцах и сердце. При МДД происходит синтез дефектного дистрофина. Такой дистрофин нельзя считать полноценным белком; и именно это является основной причиной нарушения его функций и, соответственно, проявлением заболевания. Патогенетическая терапия способна восстановить трансляцию с мРНК и синтез полноценного или укороченного белка, корректно

выполняющего свои основные функции. Это приводит к восстановлению функциональности мышц, продлению жизни пациента. Однако при поздно начатом лечении нельзя говорить о восстановлении функции мышц, так как происходит разрушение миоцитов и их замещение на жировую и соединительную ткань. Все больные МДД, выявленные в Красноярском крае, получают патогенетическое и симптоматическое лечение за счет средств фонда «Круг добра».

Обсуждение

Пример Красноярского края показывает, что рутинное исследование уровня КФК у мальчиков позволяет раньше заподозрить МДД и направить пациента к генетику с целью дополнительной диагностики и подтверждения диагноза. В зависимости от типа и размера мутации пациенту, помимо симптоматической поддерживающей терапии, может подойти один из существующих препаратов: аталурен, касимерсен, этеплирсен, вилтоларсен, голодирсен, микродистрофин. Аталурен применяется для терапии нонсенс-мутаций, при которых трансляция прекращается из-за преждевременного стоп-кодона, в результате чего образуется короткий белок. Предполагаемый механизм действия аталурена объясняется ингибированием фактора терминации трансляции без нарушения работы факторов элонгации, благодаря чему транслируется полноценный белок. И хотя в последнее время появляются сообщения о недостаточной эффективности аталурена, который применяется с 2014 г., у российских врачей имеется положительный опыт его применения [4]. Для терапии наиболее частых мутаций — делеций и дупликаций вне рамки считывания, поддающихся пропуску экзона — разработано несколько препаратов. Антисмысловый нуклеотид, подходящий к примыкающему к делеции экзону, позволяет вырезать его при сплайсинге и получить укороченный на размер делеции +1 экзон, но функционирующий белок. Так, для терапии мутации в 45-м экзоне, поддающейся пропуску, зарегистрирован и применяется касимерсен (Sarepta Therapeutics, США). При мутациях в 51-м экзоне, поддающихся пропуску экзона, может применяться этеплирсен (Sarepta Therapeutics, США). Для терапии мутаций в 53-м экзоне одобрено 2 препарата: вилтоларсен (NS Pharma, США) и голодирсен (Sarepta Therapeutics, США). Все препараты прошли клинические испытания, доказывающие безопасность и эффективность, одобрены для применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), а вилтоларсен также одобрен Японским регулятором [9, 11, 13, 16]. В 2023 г. FDA одобрило для лечения МДД препарат генной терапии SRP-9001 (деландистроген моксепарвовек, Элевидис) (Sarepta

Therapeutics, США; Roche, Швейцария). Терапия основана на однократном введении аденоассоциированного вируса rAAV74h, несущего ген укороченного функционального белка микродистрофина [15]. Современная терапия способна покрыть практически 100 % мутационных вариантов, поэтому раннее выявление болезни не должно обернуться проблемами с маршрутизацией пациента и обеспечением необходимого лечения.

Большую часть препаратов как для патогенетического, так и для симптоматического лечения МДД можно назначать с 2–3-летнего возраста, а препараты группы антисмысловых олигонуклеотидов вовсе не имеют возрастных ограничений и могут быть рекомендованы с момента установления диагноза. В связи с этим с учетом среднего срока установления диагноза теряется около 5 лет жизни пациента. Это ведет к тому, что лечение назначается позже, сокращается активный период жизни пациента, снижается его возможность реализоваться и вносить вклад в жизнь общества. Кроме того, раннее начало терапии сокращает затраты региональных бюджетов на поддержание жизни пациента, так как поздняя неамбулаторная стадия наступает через более продолжительный отрезок времени. И хотя, например, терапия пропуска экзона применяется не так давно, максимальный период наблюдения составляет 4 года [8]. У детей, получающих лечение, улучшаются оценки по функциональным тестам, а также не ухудшаются или даже улучшаются оценки по NSAA-тесту. По данным исследований, чем выше у пациента оценка по тесту NSAA, тем позже происходит потеря амбулаторности [17]. Как уже упоминалось, бремя болезни ложится не только на пациентов, но и на их родителей/опекунов. Большинство пациентов с МДД даже в тяжелой форме живут дома и находятся под наблюдением родственников. Согласно проведенным исследованиям, для лиц, осуществляющих уход за больными детьми, часто характерен умеренный или высокий уровень стресса; они часто испытывают чувство вины, грусти и депрессию, связанные с состоянием больного; при этом родители детей с менее тяжелой дистрофией испытывают меньший дискомфорт [14]. Дети с прогрессирующим заболеванием, взрослея и теряя мышечный тонус, также ощущают в том числе и психологическую нагрузку [12]. Раннее начало лечения коррелирует с замедленным прогрессированием заболевания, что способствует как меньшей нагрузке на родителей/опекунов, так и меньшему стрессу для детей.

Выводы

В заключение необходимо сказать, что такой подход рутинного скрининга КФК можно считать прорывом с точки зрения ранней диагностики МДД. Несмотря на то что программа реализуется достаточно

недолго, ее показатели вселяют надежду. Немногие регионы могут показать такую статистику по соотношению расчетного и фактического выявления больных МДД. Настороженность врачей в Красноярском крае — яркий пример слаженной работы врачей и поддержки со стороны Министерства здравоохранения. И этот маленький шаг в одном из субъектов Российской Федерации может помочь реализовать внедрение исследования уровня КФК у мальчиков на 1-м году жизни в рамках диспансеризации. Более того, необходимо упомянуть, что часть пациентов не проходят диспансеризацию в возрасте 1 года, поэтому определение уровня КФК

рационально проводить дополнительно в возрасте 3 и 5 лет. Это не только позволит выявить «детей-невидимок», которым по каким-либо причинам не был вовремя установлен диагноз, но и даст пациентам надежду на продление срока активной и полноценной жизни, привлечет к проблеме внимание со стороны как врачей разных специальностей, так и общественности. Не стоит также забывать, что рутинное исследование КФК, ЛДГ, ЩФ, АСТ и АЛТ является методом диагностики не только МДД, но и ряда других орфанных заболеваний, включая болезнь Помпе и другие поясно-конечностные миодистрофии и даже эндокринопатии [7].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Гремякова Т.А. Диагностика миодистрофии Дюшенна: проблемы и решения со стороны пациентского сообщества. Конференция Дюшенн 2020. Доступно по: <https://dmd-russia.ru/konferentsii/conference/conference-session-1/>. Gremyakova T.A. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: problems and solutions from the patient community. Duchenne Conference 2020. Available at: <https://dmd-russia.ru/konferentsii/conference/conference-session-1/>. (In Russ.)
- Зинина Е.В., Булах М.В., Рыжкова О.П. и др. Изменение спектра выявленных мутаций в гене *DMD* в зависимости от методических возможностей лаборатории. Нервно-мышечные болезни 2023;13(1):33–43. Zinina E.V., Bulakh M.V., Ryzkhova O.P. et al. Change in the spectrum of detected mutations in the *DMD* gene depending on the methodological capabilities of the laboratory. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(1):33–43. (In Russ.)
- Клинические рекомендации «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера». Министерство здравоохранения РФ, 2023. Clinical guidelines for Duchenne and Becker muscular dystrophy. Ministry of Health of Russia. 2023. (In Russ.)
- Подклетнова Т.В., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л. и др. Клинический случай успешного ведения пациента с мышечной дистрофией Дюшенна, обусловленной нонсенс-мутацией в гене *DMD*. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна 2022;3(2):96–100. Podkletnova T.V., Kuzenkova L.M., Kurenkov A.L. et al. A clinical case of successful management of a patient with Duchenne muscular dystrophy caused by a nonsense mutation in the *DMD* gene. Nevrologicheskii zhurnal im. L.O. Badalyana = Badalyan Neurological Journal 2022;3(2):96–100. (In Russ.)
- Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence. A Clinician's Approach. Eds.: B.T., H.R. Jones, M.M. Ryan. 2nd edn. Elsevier Inc., 2014. 1123 p. DOI: 10.1016/C2013-0-00077-1
- Bladen C.L., Salgado D., Monges S. et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. Hum Mutat 2015;36(4):395–402. DOI: 10.1002/humu.22758
- Burlo E., Grigoletto V., Pastore S. et al. Elevated creatine kinase is mainly harmless in children but persistent and severe hyperCKaemia should raise suspicions of serious muscle damage. Acta Paediatr 2023;112(7):1592, 1593. DOI: 10.1111/apa.16755
- Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Results from the phase 2, open-label, 4-year extension study. Neuromuscul Disord 2023;10(3): 439–47. DOI 10.3233/JND-221656
- 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):982–91. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264
- Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. Nat Rev Dis Primers 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
- Frank D.E., Schnell F.J., Akana C., El-Husayni S.H. et al. Increased dystrophin production with golodysen in patients with Duchenne muscular dystrophy. Neurology 2020;94(21):e2270–e2282. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009233
- Fujino H., Iwata Y., Saito T. et al. The experiences of patients with Duchenne muscular dystrophy in facing and learning about their clinical conditions. Int J Qual Stud Health Well-being 2016;11:32045. DOI: 10.3402/qhw.v11.32045
- Iannaccone S., Phan H., Straub V. et al. Casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: Interim results from the phase 3 ESSENCE trial. Clinical and Scientific Conference MDA, 2023. Poster No. 49. DOI: 10.1016/j.nmd.2022.07.248
- Magliano L., D'Angelo M.G., Vita G. et al. Psychological and practical difficulties among parents and healthy siblings of children with Duchenne vs. Becker muscular dystrophy: An Italian comparative study. Acta Myologica 2014;33(3):136–43.
- Mendell J.R., Shieh P.B., McDonald C.M. et al. Expression of SRP-9001 dystrophin and stabilization of motor function up to 2 years post-treatment with delandistrogene moxeparovec gene therapy in individuals with Duchenne muscular dystrophy. Front Cell Dev Biol 2023;11:1167762. DOI: 10.3389/fcell.2023.1167762
- Mercuri E., Seferian A.M., Servais L. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of eteplirsen in young boys aged 6–48 months with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 51 skipping. Neuromuscul Disord 2023;33(6):476–83. DOI: 10.1016/j.nmd.2023.03.008
- Milev E., Stimpson G., van der Holst M. et al. Correlation and validation of the North Star Ambulatory Assessment, timed test and motor function measure centiles for boys with Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord 2023;33(S1):82. DOI: 10.1016/j.nmd.2023.07.074
- Moat S.J., Bradley D.M., Salmon R. et al. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). Eur J Hum Genet 2013; 21(10):1049–53. DOI: 10.1038/ejhg.2012.301

ORCID автора / ORCID of author

Е.В. Шишкина / E.V. Shishkina: <https://orcid.org/0000-0002-5818-3482>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Статья поступила: 16.02.2024. **Принята к публикации:** 15.03.2024.

Article submitted: 16.02.2024. **Accepted for publication:** 15.03.2024.