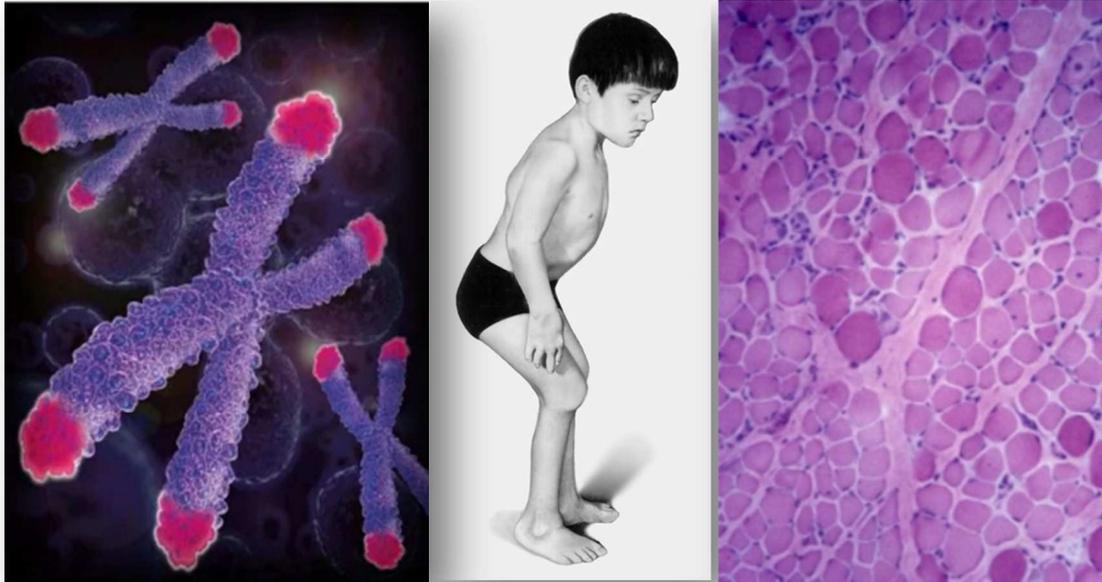




РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА
Информационно-библиографический отдел



МИОДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА: ГЕНЕТИКА, ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ

Библиографический обзор

Мышечная дистрофия (миодистрофия) Дюшенна (МДД) – наследственное, неуклонно прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, вызванное генетической мутацией и приводящее к отсутствию или недостаточной функции дистрофина у мальчиков. Заболевание приводит к дегенерации мышц, скелета, внутренних органов и смерти пациента. Болезнь проявляется у одного из 3500-5000 мальчиков в возрасте 2-5 лет. У лиц женского пола заболевание встречается очень редко – менее чем 1:1000000. По состоянию на 07.06.2024 Фонд «Круг добра» обеспечивает препаратами таргетной генотерапии 425 детей с МДД. В июле 2024 года первым двум детям за счет средств Фонда введен новый препарат «Элевидис». Россия – одна из первых стран, где стал доступен этот недавно разработанный дорогостоящий препарат генозаместительной терапии однократного введения. Он вносит в клетки укороченную, но функциональную копию гена, кодирующего выработку белка дистрофина. Предполагается, что до конца года инфузию дорогостоящего препарата получат несколько десятков детей.

Республиканская научная медицинская библиотека, в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения ДНР от 17.04.2024 № 697 «О взаимодействии с Фондом поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра», подготовила библиографический обзор литературы, освещающий вопросы мышечной дистрофии Дюшенна, в который вошли нормативно-методические документы, а также статьи из профессиональных медицинских журналов за 2019-2024 гг.

Заказать полнотекстовые документы, предложенные в презентации, можно по электронной почте: med_library_don@mail.ru.

Донецк
2024

1. **Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна.** Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера: клинические рекомендации // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/773_1?ysclid=lyss9dwduq857041032.

В клинических рекомендациях представлены: краткая информация по заболеванию (группы заболеваний); диагностика заболевания; лечение, включающее медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения; медицинская реабилитация, профилактика и диспансерное наблюдение; организация оказания медицинской помощи, а также критерии оценки качества медицинской помощи. В качестве приложений предложены справочные материалы способов применения и доз лекарственных препаратов, основные симптомы МДД, а также алгоритм действий врача, шкалы оценки, методы оценки состояния нейромышечной системы при МДД.

2. **Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна.** Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера. Ранняя диагностика. Терапия не зарегистрированными на территории Российской Федерации лекарственными препаратами : методические рекомендации // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102, № 6: Приложение. – С. 5-38.

Методические рекомендации разработаны как дополнение к Клиническим рекомендациям и включают информацию, касающуюся новых и разрабатываемых методов диагностики и терапии МДД. Они не могли быть включены в клинические рекомендации, так как в них входят только зарегистрированные методы и лекарственные препараты. Методические рекомендации содержат дополнения по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации МДД.

3. **Об утверждении перечня медицинских изделий,** предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому : Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 мая 2019 г. № 348н : текст с изменениями на 02 ноября 2020 года // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов Консорциума «Кодекс». – URL : <https://docs.cntd.ru/document/560497233?ysclid=lytvrds56t353679443>.

Утвержден перечень более 200 медицинских изделий для поддержания функций органов и систем организма человека, которые предоставляются пациенту для использования на дому при оказании паллиативной медпомощи. В него входят анестезиологические, респираторные, вспомогательные, общебольничные, гастроэнтерологические, реабилитационные и адаптированные для инвалидов изделия, а также изделия для манипуляций/восстановления тканей/органов человека. Для детей с МДД наиболее востребованными являются медицинские изделия для обеспечения респираторной поддержки (группа медицинских изделий «Анестезиологические и респираторные медицинские изделия»), адаптированные средства передвижения (в т. ч. разнообразные кресла-коляски), системы подъема/перемещения пациентов, кровати медицинские и сопутствующие изделия.

4. **Дифференциальный диагноз** мышечной дистрофии Дюшенна / А. Л. Куренков, Л. М. Кузенкова, Л. А. Пак [и др.] // Неврологический журнал им. Л. О. Бадаляна. – 2021. – Т. 2, № 3. – С. 159-166.

Обоснована необходимость проведения дифференциального диагноза, что позволяет установить генетический диагноз МДД в максимально ранние сроки, как чрезвычайно важного этапа для формирования прогноза заболевания и использования всех доступных методов лечения. Для этого тщательно анализируются время начала заболевания, ранние начальные клинические проявления и динамика симптоматики, клинико-генеалогический анамнез, результаты лабораторных (уровень КФК, АЛТ, АСТ в сыворотке крови), инструментальных (электромиография, МРТ головного мозга и мышц) и молекулярно-генетических (полимеразная цепная реакция, MLPA, секвенирование нового поколения, прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру и др.) исследований, а в ряде случаев и данные биопсии мышц.

5. Опыт наблюдения пациентов с миопатией Дюшенна / Л. И. Минайчева, Е. Ю. Петлина, Е. Г. Равжаева, Г. Н. Сеитова // Русский журнал детской неврологии. – 2023. – Т. 18, № 2-3. – С. 31-37.

Представлен анализ течения заболевания и клинических симптомов у пациентов с диагнозом МДД. Под наблюдением находилось 6 пациентов с МДД в возрасте от 3 до 12 лет с различными вариантами мутаций в гене дистрофина. Отмечено, что в большинстве случаев не оценивается уровень креатинфосфокиназы при появлении симптомов миопатии, что значительно осложняет диагностический поиск и существенно задерживает установление точного диагноза и, если возможно, инициацию патогенетической терапии. Подчеркнуто, что если у ребенка имеются любые моторные симптомы, характерные для мышечной слабости, но отсутствует характерный фенотип (псевдогипертрофия мышц, в том числе мышц голеней), пациенту необходимо рекомендовать проведение исследования уровня креатинфосфокиназы в крови.

6. Ранняя диагностика мышечной дистрофии Дюшенна у ребенка с врожденной инфантильной фибросаркомой мягких тканей правого плеча / Г. Б. Сагоян, Д. Ю. Качанов, М. А. Курникова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 275-281.

Описан клинический случай ранней диагностики МДД у ребенка с врожденной инфантильной фибросаркомой мягких тканей правого плеча. Обсуждаются вопросы взаимосвязи МДД с развитием злокачественных новообразований у детей и возможные молекулярные механизмы, лежащие в основе этой ассоциации. Данное клиническое наблюдение демонстрирует важность междисциплинарного подхода и комплексного обследования пациентов с злокачественными новообразованиями с необъяснимым повышением АСТ, АЛТ и ЛДГ и необходимости определения уровня креатининфосфокиназы для ранней диагностики МДД.

7. Гремякова, Т. А. Миодистрофия Дюшенна: терапия, которая создает будущее / Т. А. Гремякова, О. И. Гремякова, Е. В. Полевиченко // PALLIUM: паллиативная и хосписная помощь. – 2024. – № 2. – С. 40-54.

Рассмотрена концепция ключевых критериев и составляющих эффективной терапии больных МДД с момента постановки диагноза. Отмечено, что 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 пациенты живут до 20-40 лет, умирают от сердечной и/или дыхательной недостаточности. Концепция включает в себя соблюдение комплекса условий: ранняя диагностика и комплексная стандартная терапия (контроль витамина D, физическая терапия, растяжки, своевременный старт приема дефлазакорта), кардиопрофилактика, сохранение функции легких.

8. Клинический случай тяжелого течения мышечной дистрофии Дюшенна, обусловленной нонсенс-мутацией в гене DMD, у девочки / Т. В. Подклетнова, О. Б. Кондакова, Е. В. Увакина // Неврологический журнал им. Л. О. Бадаляна. – 2021. – Т. 2, № 4. – С. 227-232.

Рассмотрен клинический случай редкого тяжелого течения МДД у девочки 7 лет. В возрасте 5 лет девочка перестала прыгать, приседать, стала вставать с низких поверхностей или пола, используя руки для дополнительной опоры. В возрасте 7 лет у пациентки отмечены особенности фенотипа: выраженный гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, гипотрофия мышц дистальных отделов и умеренная псевдогипертрофия мышц проксимальных отделов конечностей, контрактуры голеностопных суставов, умеренные когнитивные нарушения, дизартричная речь сформированными фразами, непостоянное расходящееся косоглазие. По результатам обследования были выявлены выраженные симптомы МДД, сопоставимые с тяжелым течением заболевания у мальчиков. В связи с наличием клинической картины МДД и выявленной нонсенс-мутации в гене DMD принято решение о назначении глюкокортикостероидов.

9. **Клинический случай миодистрофии Дюшенна** / Е. А. Ткачук, Д. М. Барыкова, И. Ж. Семинский [и др.] // Байкальский медицинский журнал. – 2023. – Т. 2, № 2. – С. 45-52.

Описан клинический случай МДД в стадии манифестации клинических проявлений. Рассмотрены проблемы диагностики мутаций в гене DMD. Приведены клинические и лабораторные данные. Отмечена низкая настороженность врачей к наследственной патологии на доклиническом этапе заболевания. Установлено, что молекулярно-генетическая диагностика затруднена из-за большого размера гена DMD, который при нарушении рамки считывания дает большое количество различных вариантов мутаций. Выявлено, что современная патогенетическая терапия данного заболевания малоэффективна, а наиболее перспективными направлениями этиологического лечения являются генотерапия и клеточные технологии.

10. **Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера**. Трудности диагностики / С. А. Царькова, Р. А. Ушакова, Н. Е. Громада [и др.] // Доктор. РУ. – 2020. – Т. 19, № 10. – С. 61-65.

Представлен клинический случай прогрессирующей мышечной дистрофии (ПМД) Дюшенна-Беккера у мальчика 2 лет и показаны трудности и особенности диагностики этой генетической патологии. Отмечено, что при наличии у пациента клинической симптоматики, характерной для ПМД, необходимо проведение молекулярно-генетического исследования с целью поиска мутации в гене DMD. Аналогичное обследование предлагают матери пациента для определения типа наследования. Данную схему можно использовать при постановке диагноза ПМД, чтобы сократить поиски несуществующей неврологической и инфекционной патологии, своевременно провести определение уровня креатинфосфокиназы, молекулярно-генетическое исследование, назначить адекватную терапию и улучшить качество жизни больного ребенка.

11. **Соколовская, М. А.** Клинический случай семейной миодистрофии Дюшенна / М. А. Соколовская, Е. С. Макарецва, Е. Н. Гаврилова // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2022. – № 3. – С. 182-188.

Рассмотрен клинический случай диагностики семейной МДД у новорожденного ребенка, подтвержденного в неонатальном периоде. Описаны этапы диагностики и их особенность. Подчеркнуто, что значительное «беспричинное» повышение в крови активности АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ у новорожденного первых дней жизни в сочетании с анамнестическими данными должны быть обязательным и определяющим основанием для назначения молекулярно-генетического исследования даже при отсутствии минимальных клинических проявлений. Это позволит сократить время для верификации диагноза нейромышечных заболеваний, ПМД и как можно раньше назначить этиопатогенетическую терапию, оказать раннюю помощь и улучшить качество жизни ребенка и членов его семьи.

12. **Консенсус по концепции** современной эффективной терапии мышечной дистрофии Дюшенна / Т. А. Гремякова, С. Б. Артемьева, Е. Н. Байбарина [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 10-19.

Обозначены ключевые составляющие практических показателей прогноза прогрессирования болезни и эффективности медицинской помощи, обобщены данные по оптимальному ведению пациентов с МДД. На основании обзоров по изучению влияния различных методов оказания медицинской помощи при МДД сформулирована шестиуровневая концепция ключевых критериев и составляющих эффективной терапии больных МДД с момента установления диагноза для практического клинического применения. Концепция включает в себя соблюдение комплекса условий: ранняя диагностика + контроль уровня витамина D + профилактика контрактур + своевременный старт приема дефлазакорта + реабилитация + надлежащая медицинская помощь (включая кардио- и респираторную поддержку). Это базис для приходящей в практику лечения МДД новой патогенетической терапии.

13. Современные методы терапии мышечной дистрофии Дюшенна: обзор литературы с клиническим примером / С. Б. Артемьева, О. А. Шидловская, Ю. О. Папина [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 103-112.

Приводятся особенности экзон-скиппинг-терапии, данные о клинической эффективности и безопасности этой группы препаратов. На клиническом примере пациента, получающего один из препаратов данной группы, демонстрируется эффективность и безопасность терапии. Установлено, что патогенетическая терапия вилтоларсеном пациентов, страдающих МДД с мутациями, подходящими для скиппинга 53-го экзона в гене DMD, в клинических исследованиях показала хороший профиль безопасности. Отмечено, что пациент получал всю необходимую терапию по «золотому стандарту» ведения пациента с МДД, включающую ежедневный прием ГКС, высоких доз витамина D₃ и необходимую суставную гимнастику для профилактики развития контрактур голеностопных суставов. Именно поэтому при добавлении в терапию патогенетического препарата вилтоларсена всего за 1 год лечения был получен хороший эффект, что позволит пациенту длительно сохранять амбулаторность.

14. Положительный опыт лечения пациента с миодистрофией Дюшенна, обусловленной нонсенс-мутацией / Е. В. Снегова, Н. А. Оценкова, И. Б. Соснина, О. И. Глебовская // Неврологический журнал им. Л. О. Бадаляна. – 2024. – Т. 5, № 1. – С. 57-60.

Описан клинический случай наиболее раннего и длительного эффективного лечения ребенка препаратом Трансларной® (Аталуреном). Представленный клинический случай демонстрирует сложность и длительность клинико-инструментальной диагностики МДД, долгий путь пациента от дебюта заболевания до его генетического подтверждения. Отмечено, что все мальчики с повышенным уровнем креатинфосфокиназы уже на доклиническом этапе могут быть направлены на молекулярно-генетическую диагностику данного заболевания. На фоне лечения препаратом Трансларна® в стандартной рекомендуемой дозировке у пациента с МДД, вызванной нонсенс-мутацией, удалось замедлить прогрессирование заболевания, улучшить показатели двигательной активности, выносливости и психоречевого развития. Прием препарата в данном клиническом случае характеризуется хорошим профилем безопасности и переносимости.

15. Опыт применения препарата аталурен при миодистрофии Дюшенна в Москве: первые итоги / Т. Н. Кежеева, Н. Л. Печатникова, И. П. Витковская // Нервно-мышечные болезни. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 56-61.

Представлен опыт применения аталурена за период с 2021 по 2023 г. у мальчиков, страдающих МДД, вызванной нонсенс-мутацией в гене дистрофина. Отмечено, что пациентам, показавшим наилучшие результаты в динамике по шкале NSAA, диагноз был установлен в возрасте от 12 месяцев до 3,5 года, патогенетическая терапия была назначена в возрасте 3,5-5,5 лет. Наихудшие результаты отмечены у пациента с поздно установленным диагнозом и, следовательно, с поздней инициацией патогенетической терапии и у пациента со сниженной комплаентностью, включавшей нерегулярный прием препарата, нерегулярные курсы реабилитационной терапии. Пациенты в возрасте 11,0-16,5 лет (группа риска утраты амбулаторности при естественном течении заболевания) на фоне патогенетической терапии сохраняют способность к самостоятельной ходьбе, что можно оценить, как положительный эффект на фоне применения патогенетической терапии.

16. Витамин D в профилактике и терапии коморбидных состояний при мышечной дистрофии Дюшенна / Т. А., Гремякова, В. М. Суслов, Г.Е. Сакбаева, А. А. Степанов // Неврологический журнал им. Л. О. Бадаляна. – 2021. – Т. 2, № 1. – С. 38-50.

Рассмотрена роль витамина D (ВД) в профилактике и терапии коморбидных состояний при МДД. Установлено, что поддержание оптимального уровня ВД при МДД положительно влияет на течение заболевания и качество жизни больных. Основные клинические результаты устранения дефицита ВД – предупреждение развития остеопороза (особенно после начала приема глюкокортикоидов), переломов трубчатых костей и позвонков, продление способности ходить, бóльшая эффективность терапии бисфосфонатами, включая уменьшение количества

осложнений при первичном применении и некрозов нижней челюсти, положительное влияние на выраженность симптомов аутистического спектра. Для больных с многолетней терапией глюкокортикоидами, нарушением метаболизма и вовлечением печени в патологический процесс возможна замена D₂ и D₃ на кальцидиол для более эффективного восполнения дефицита ВД.

17. **Скорикова, М. С.** Общие принципы вакцинации пациентов с нервно-мышечными болезнями / М. С. Скорикова, Д. В. Влодавец // Нервно-мышечные болезни. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 40-47.

Рассмотрена важность, актуальность, безопасность применения и особенности вакцинации у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Таким пациентам показана иммунизация в полном объеме с введением дополнительных вакцин против таких заболеваний, как ротавирусная инфекция, пневмококковая инфекция (с использованием дополнительных доз 23-валентной вакцины), менингококковая инфекция, вирус папилломы человека, респираторно-синцитиальный вирус и вирус гриппа. С учетом появления генозаместительной терапии важно уточнить, что пациенты с МДД, получающие большие дозы глюкокортикостероидов после применения генозаместительной терапии, должны вакцинироваться аналогично пациентам со спинально мышечной атрофией после применения генозаместительной терапии: на период применения не рекомендовано проводить вакцинацию. Через 4 недели после снижения дозы глюкокортикостероидов можно возобновить вакцинацию по индивидуальному графику.

Составитель:

Доценко Е. Г.

Ответственный за выпуск:

Ладвинская А. А.