

Клинические рекомендации

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера.

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: **G71.0**

Возрастная группа: **Дети**

Год утверждения: **20_**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация медицинских генетиков
- Всероссийское общество неврологов
- Союз педиатров России
- Российская Ассоциация педиатрических центров
- Общество специалистов по нервно-мышечным заболеваниям
- Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи
- Национальная ассоциация детских реабилитологов

Оглавление

| | |
|---|----|
| Оглавление | 2 |
| Список сокращений..... | 4 |
| Термины и определения..... | 5 |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) | 6 |
| 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 6 |
| 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 6 |
| 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... | 6 |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем | 7 |
| 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).... | 7 |
| 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 7 |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики..... | 10 |
| 2.1 Жалобы и анамнез | 10 |
| 2.2 Физикальное обследование | 11 |
| 2.3 Лабораторные диагностические исследования..... | 12 |
| 2.4 Инструментальные диагностические исследования..... | 14 |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения | 18 |
| 3.1 Медикаментозная терапия. Патогенетическое лечение | 18 |
| 3.2 Медикаментозная терапия. Симптоматическое лечение..... | 19 |
| 3.3 Немедикаментозное лечение..... | 23 |
| 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации | 28 |

| | |
|---|----|
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики..... | 32 |
| 6. Организация оказания медицинской помощи | 40 |
| 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния) | 41 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи | 42 |
| Список литературы..... | 44 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций..... | 51 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 53 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата..... | 54 |
| Приложение Б. Алгоритмы действий врача | 57 |
| Приложение В. Информация для пациента | 57 |
| Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях..... | 61 |
| Приложение Г3. Выполнение двигательных тестов при МДД..... | 61 |
| Приложение Г4. Основные заболевания для дифференциального диагноза МДД | 62 |
| Приложение Г5. Мониторинг пациента с МДД | 63 |
| Приложение Г6. Методы оценки состояния нейромышечной системы при мышечной дистрофии Дюшенна..... | 64 |
| Приложение Г7. 6MWT – тест 6-минутной ходьбы..... | 67 |
| Приложение Г8. Тест на время: подъем на 4 ступени | 68 |
| Приложение Г9. Тест на время: спуск на 4 ступени | 68 |
| Приложение Г10. Гониометрия..... | 68 |

Список сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГК – глюкокортикоиды
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ИГХ - иммуногистохимическое исследование
КТ – компьютерная томография
КФК - креатинфосфокиназа;
ЛДГ - лактатдегидрогеназа
ЛФК – лечебная физическая культура
МДБ – мышечная дистрофия Беккера
МДД – мышечная дистрофия Дюшенна
МНО - международное нормализованное отношение
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
МРТ — магнитно-резонансная томография;
ПКМД - поясно-конечностных мышечных дистрофий
ПЦР - полимеразная цепная реакция
СДВГ - синдром дефицита внимания и гиперактивности
ФВ – фракция выброса левого желудочка
ЧДД – частота дыхательных движений
УЗИ — ультразвуковое исследование;
ЭКГ – электрокардиография;
ЭНМГ – электронейромиография;
Эхо-КГ – эхокардиография;
MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification (мультиплексная амплификация лигированных зондов)
NGS - секвенирование нового поколения

Термины и определения

Кардиомиопатия – это гетерогенная группа ассоциированных с миокардом заболеваний, сопровождающихся механической и/или электрической дисфункцией, обычно (но не всегда) приводящих к гипертрофии или дилатации и имеющих различные (часто генетические) причины.

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

Псевдогипертрофия мышц- замена отдельных увеличенных групп мышц жировой или фиброзной тканью

Субмаксимальный режим нагрузки – это режим, для которого характерны отсутствие одышки, чувства утомления и боли в мышцах.

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

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

Электромиография (ЭМГ, ЭНМГ, миография, электронейромиография — мио - мышцы и ... графо - пишу) - метод исследования биоэлектрических потенциалов, возникающих в скелетных мышцах человека и животных при возбуждении мышечных волокон; регистрация электрической активности мышц.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшена (МДД) (ОМIM # 310200) - это наследственное, X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией гена *DMD*, кодирующего белок дистрофин, приводящее к отсутствию или недостаточной функции дистрофина, обычно поражающее мальчиков в детском возрасте. Оно характеризуется слабостью проксимальных и гипертрофией икроножных мышц. В среднем к 11 годам пациенты теряют возможность самостоятельно передвигаться (переходят в неамбулаторную фазу). Смерть обычно наступает к 20 годам вследствие кардиореспираторных осложнений [1-3]. Клинически выделяется 2 формы: прогрессирующая миодистрофия Дюшенна (МДД) и прогрессирующая миодистрофия Беккера (МДБ). Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (миодистрофия Дюшенна) наиболее тяжелая форма с манифестацией в возрасте 2-5 лет и прогрессирующим злокачественным течением: формированием вялых парезов, параличей и контрактур мышц, обездвиженности. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера (миодистрофия Беккера, МДБ) доброкачественная форма заболевания с поздним дебютом в 10 - 20 лет и медленным прогрессированием симптомов мышечной слабости с сохранением способности к самостоятельной ходьбе в течение 15-20 лет от начала заболевания [29].

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

В основе МДД и МДБ лежит мутация в гене дистрофина (*DMD*), приводящая к развитию дефицита и/или нарушению функции одноименного белка. Обычно мутация является наследственной; в трети случаев - спонтанная мутация (*de novo*). Ген дистрофина - один из самых больших генов человека и содержит 79 экзонов. Среди мутаций в ~65% случаев встречаются крупные делеции; ~10% мутаций представлено дупликациями, а остальные случаи - точковыми и малыми мутациями, из которых 10-15% представлены нонсенс-мутациями (стоп-мутация) [4].

Белок дистрофина участвует в работе скелетных мышц, дыхательной и сердечно-сосудистой систем - связывает внутренний цитоскелет с сарко- и дистрогликанами в мембране и внеклеточном матриксе, обеспечивает механическую и структурную стабильность мембраны мышечных волокон при сокращении. Дистрофин также является амортизатором, обеспечивающим возвращение мышцы в исходное состояние после напряжения. При прогрессировании заболевания мышечные волокна замещаются фиброзной и жировой тканью [5].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По разным источникам заболеваемость МДД оценивается как 1:3500-6000 новорожденных мальчиков [6]. По наиболее актуальным научным данным общемировая заболеваемость МДД составляет 1:5000 новорожденных мальчиков [25-27].

Заболеваемость МДБ оценивается как 1 на 20 000 новорожденных мальчиков [25-27]. Данные по заболеваемости в РФ на данный момент отсутствуют.

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

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

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

1 стадия – бессимптомная (доклиническая). На этой стадии диагноз может быть поставлен в случае выявления повышенного Определение активности креатинкиназы в крови (уровня креатинфосфокиназы (КФК)), необъяснимом повышении уровня трансаминаз (активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)) или наличия случаев заболевания в семейном анамнезе.

2 стадия (ранняя амбулаторная) - ранняя с сохраненной способностью к самостоятельному передвижению. При этой стадии характерны следующие симптомы: нарастающая мышечная слабость, быстрая утомляемость, частые падения, использование приема Говерса при подъеме из положения сидя и лежа, изменение походки по типу «утиной», хождение на носках, сохранена способность подъема по ступеням, псевдогипертрофия мышц голеней.

3 стадия (поздняя амбулаторная) - поздняя с сохраненной способностью к самостоятельному передвижению (отмечаются нарастающие трудности при ходьбе, потеря способности подниматься по ступеням и вставания с пола).

4 стадия (ранняя неамбулаторная) - ранняя с утраченной способностью к самостоятельному передвижению (пациент способен некоторое время передвигаться самостоятельно, но большую часть времени для передвижения требуются специальные средства), развитие сколиоза.

5 стадия (поздняя неамбулаторная) - поздняя с утраченной способностью к самостоятельному передвижению с ограничением функции верхних конечностей, трудностями удержания положения тела [1,2,37].

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

Большинству мальчиков, страдающих миодистрофией Дюшенна, диагноз заболевания устанавливается только после завершения доклинической стадии заболевания. В этот период (до 2-3х лет жизни) происходит интенсивный естественный рост мышц, преобладающий над дистрофическими процессами, в связи с чем симптомы заболевания обычно не выражены, либо вообще не проявляются. В результате заболевание часто не распознается на этой стадии. Тем не менее, при тщательном наблюдении выявляется задержка речевого и моторного развития. Ребенок обычно позже

начинает держать голову, самостоятельно сидеть и ходить. При МДД возраст начала самостоятельной ходьбы обычно превышает 18 месяцев. Также случайно находкой может быть бессимптомное повышение креатинфсфокиназы (КФК) и трансаминаз. Необходимо отметить, что выраженное повышение КФК (зачастую в сотни раз) наблюдается на всех стадиях заболевания и должно рассматриваться врачом как однозначный повод заподозрить МДД и проводить дальнейшие исследования для подтверждения или исключения данного заболевания (см. раздел 2.3). Повышение АЛТ и АСТ (зачастую в десятки раз) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (в несколько раз) имеют при МДД внепеченочное происхождение.

На ранней амбулаторной стадии (обычно с 3-5 лет) наблюдается появление классических признаков миодистрофии Дюшенна: нарастающая мышечная слабость (в большей степени в проксимальных отделах), проявляющаяся быстрой утомляемостью, частыми падениями, затруднением подъемов по лестнице. Пациент использует прием Говерса («вставание лесенкой» - ребенок упирается рукой в собственное бедро для того, чтобы встать с пола) при вставании, походка изменяется по типу «утиной» (переваливающейся). Характерно хождение на пальцах или подушечках пальцев. При осмотре могут наблюдаться псевдогипертрофия мышц голени, «крыловидные» лопатки, гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника, снижение сухожильных рефлексов и тонуса мышц. На этой стадии (в 2-5 лет) у 5% больных может наблюдаться поражение сердечной мышцы (кардиомиопатия) в виде систолической миокардиальной дисфункции (снижение фракции выброса левого желудочка менее 55% в исследовании по Тейхгольцу) (12). При этом размер левого желудочка как правило не увеличен. Также уже с самой ранней стадии можно заметить изменения на ЭКГ: тахикардию в дневное и ночное время; укорочение интервала PQ, признаки повышения электрической активности правого желудочка (зубец R>S в отведениях V1-V2), а также увеличение амплитуды зубца Q в отведениях III, aVF, V5-V6 [28, 83-93].

На поздней амбулаторной стадии мышечная слабость замедленно прогрессирует. Ходьба существенно затрудняется, усиливается искривление позвоночника (гиперлордоз, сколиоз), начинают формироваться контрактуры (одними из ранних являются контрактуры голеностопных суставов). У больных 6-9 лет кардиомиопатия в виде систолической миокардиальной дисфункции выявляется в 18% случаев [28,83-93]

Ранняя неамбулаторная стадия характеризуется утратой способности самостоятельно передвигаться, ребенку требуется использование кресла-каталки. В начале он может управлять ей самостоятельно, и обычно хорошо справляется с этим. Происходит дальнейшее образование сгибательных контрактур коленных, тазобедренных, локтевых суставов. Формируется S-образный сколиоз. Начинают развиваться сердечная и легочная патология. У больных 10-13 лет из-за снижения физической нагрузки (потеря способности к самостоятельной ходьбе) и тем самым снижения нагрузки на миокард, кардиомиопатия в виде систолической миокардиальной дисфункции выявляется в 12% случаев [28, 83-93]

На поздней амбулаторной стадии функция верхних конечностей постепенно утрачивается, и повышается риск развития осложнений заболевания [3,6,7]. Нарастает сердечная и легочная недостаточности.

Поражение сердца характеризуется дилатационной кардиомиопатией, нарушением ритма и проводимости, вследствие сердечного фиброза. Первые признаки поражения сердца могут выявляться у небольшой части больных уже в 2-5 лет, а затем частота выявления кардиомиопатии нарастает до 38% в 14 лет, 57% в 15 лет, а в возрасте старше 18 лет кардиомиопатия в виде систолической миокардиальной дисфункции выявляется более чем в 61% наблюдений [1-12 из списка в конце] [8,9]. Долгое время сердечная патология может протекать субклинически (в отсутствии симптомов сердечной недостаточности) поскольку клинические проявления хронической сердечной недостаточности I и IIА стадии заметны только при физической нагрузке (для I стадии она должна быть умеренной, а для IIА стадии – небольшой), а на неамбулаторной стадии больной не может себе позволить физическую нагрузку, необходимую для проявления сердечной недостаточности. По мере прогрессирования заболевания у пациента появляется выраженная тахикардия, далее могут присоединяться отеки, диспноэ (время появления этого признака зависит от состояния дыхательных мышц). При критическом снижении фракции выброса (ФВ << 35%), а также на фоне фиброза левого желудочка развивается анасарка, асцит, выраженная слабость и тахикардия [28, 83-93]. На любом этапе могут присоединиться нарушения сердечного ритма различного характера [28].

Поражение легких характеризуется хроническими респираторными инфекциями вследствие легочного фиброза у всех пациентов. К 12 годам ЖЕЛ уменьшается ежегодно на 8-12%. У 1/3 пациентов встречается обструктивное апноэ сна [14].

30% пациентов страдает от интеллектуальных нарушений [15,17].

Остеопороз встречается у всех пораженных детей с МДД. Плотность костей уменьшается, когда мальчики все еще способны к самостоятельному передвижению и с возрастом продолжает уменьшаться. Переломы трубчатых костей, связанные с частыми падениями, встречаются часто, приблизительно у 21-44% пациентов [19,20].

У больных с миодистрофией Дюшенна часто бывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта или проблемы питания, такие как потеря или набор массы тела, дисбаланс питательных веществ, дисбаланс жидкости, дисфагия и контрактура нижней челюсти.

В связи с регулярным приемом глюкокортикостероидов (ГКС) у многих пациентов развиваются такие осложнения как нарушения роста и созревания, надпочечниковая недостаточность, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, артериальная гипертензия, усиление остеопороза. Все данные нарушения требуют отдельной коррекции и наблюдения у профильных специалистов.

В большинстве случаев смерть пациентов с МДД наступает от сердечной и дыхательной недостаточности в середине третьего десятилетия жизни. Тем не менее, своевременное начало лечения, проведение регулярных физиотерапевтических и реабилитационных мероприятий, появление патогенетических методов терапии позволяют сегодня значительно увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с МДД.

МДБ является более доброкачественной формой прогрессирующей миодистрофии. Дебют заболевания наблюдается значительно позже, в возрасте 10-20 лет. Заболевание прогрессирует медленно и редко приводит к инвалидизации ранее 40 лет. Интеллект при МДБ обычно сохранен. При МДБ характерно поражение миокарда и развитие гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии (до 50% случаев) [29].

Приблизительно в 8% проявление МДД может также наблюдаться у лиц женского пола, являющихся носителем дефектного гена. Это может происходить в результате таких нарушений как лайонизация (инактивация) X –хромосомы или полной или мозаичной формах синдрома Шерешевского-Тернера. Клинические проявления обычно дебютируют в период гормональных перестроек, таких как беременность, начало менструаций, климакс. Заболевания у женщин обычно протекает в значительно более мягкой форме, чем у мужчин. Помимо мышечной слабости, достаточно часто могут наблюдаться нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как нарушения сердечного ритма, развития дилатационной кардиомиопатии [30].

Дифференциальная диагностика МДД/МДБ проводится со всеми заболеваниями, основным клиническим проявлением которых является мышечная слабость. Перечень основных заболеваний, входящий в дифференциальный диагноз при МДД/МДБ, представлен в Приложение Г 4.

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

Диагноз МДД/МДБ устанавливается на основании совокупности данных:

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

Крайне тщательно также следует подходить к вопросам дифференциальной диагностики (см. Приложение Г4)

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на следующие жалобы:

- бессимптомное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и КФК, ЛДГ в сыворотке крови;
- повышенная утомляемость (снижение выносливости);
- частые падения или неуклюжесть;
- патологическое изменение походки;
- трудности при подъеме по лестнице;
- сложности выполнения физической нагрузки (приседания, бег или преодоление препятствий), неспособность прыгать;
- использование вспомогательных миопатических приемов при подъеме с пола;
- ходьба на носочках;
- снижение мышечного тонуса;
- снижение или отсутствие сухожильных рефлексов;
- боли в мышцах;
- боли в спине;

- плоско-вальгусные установки стоп; псевдогипертрофия мышц голени;
- утрата навыка самостоятельной ходьбы;
- поведенческие нарушения;
- задержка речевого развития или нарушения артикуляции;
- трудности с обучением и вниманием;
- общая мышечная слабость и быстрая физическая утомляемость [1-3,6, 39,42].

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

- пол пациента – мужской;
- установленный диагноз «Прогрессирующая миодистрофия» у родственников мужского пола по материнской линии или неуточненное нервно-мышечное заболевание;
- установленный факт наличия в семье женщин-носительниц патологической мутации в гене *DMD*;
- позднее формирование навыка самостоятельной ходьбы;
- задержка становления речи;
- значительное повышение КФК в анамнезе;
- дебют клинических проявлений в большинстве случаев в возрасте 2-5 лет для МДД, 10-11 лет для МДБ [1,2,38,41].

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

2.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование пациентов при подозрении на МДД/ МДБ включает:

- измерение роста;
- измерение веса;
- исследование походки: миопатическая, по типу утиной (переваливающейся);
- визуальный осмотр мышц: псевдогипертрофия икроножных мышц; проксимальный тип мышечных гипо/атрофий и парезов;
- исследование мышечного тонуса: снижение мышечного тонуса более проксимально
- исследование мышечной силы: слабость мышц тазового и плечевого пояса;
- исследование сухожильных рефлексов: снижение или утрата сухожильных рефлексов;
- симптом Говерса-положительный: использование миопатических приемов при подъеме с пола;
- использование вспомогательных миопатических приемов и слабость мышц шеи при поднимании головы при подъеме из положения лежа на спине;
- осмотр костно-суставной системы: поясничный гиперлордоз, тугоподвижность или контрактуры крупных суставов, сколиоз, «крыловидные» лопатки, деформация грудной клетки, уплощение и деформация стоп;
- наличие поведенческих расстройств: СДВГ, аутистические проявления, обсессивно-компульсивные расстройства;

- непрогрессирующие отклонения в когнитивных функциях: нарушение кратковременной словесной памяти, дислексия, специфические расстройства обучения;
- наличие эмоциональных расстройств: депрессия, тревожность, аффективность;
- исследование сердечно-сосудистой системы: увеличение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления;
- исследование дыхательной системы: увеличение ЧДД, ослабленное дыхание при аускультации [1,2,38].

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

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

- **Рекомендуется** Определение активности креатинкиназы в крови всем пациентам с клиническими симптомами, характерными для МДД/МДБ, с целью ранней диагностики заболевания [2,].

Комментарий: *повышение уровня КФК обязательный, ранний доклинический признак. Характерным для МДД является повышение КФК в 10 - 100 раз. В обязательном порядке уровень КФК должен определяться у пациентов в следующих ситуациях: 1) ребенок не начинает ходить в 16-18 месяцев, применяет прием Говерса при вставании или ходит на носках; 2) имеетсяотягощенный анамнез по МДД или наличие у близких родственников неуточненного нервно-мышечного заболевания 3) у пациента налюодается повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ) неясного генеза у детей в доклинической стадии (данная клиническая ситуация чаще встречается у детей в возрасте до 3 лет)[1,2,41].*

Уровень убедительности рекомендаций – А (Уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** проведение молекулярно-генетического исследования в гене *DMD* всем пациентам с клиническими симптомам характерными для МДД/МДБ или пациентам без клинической симптоматики, но с повышенным не менее, чем в 20 раз уровнем КФК - для подтверждения диагноза и проведения медико-генетического консультирования семьи [1-4,42,43].

Комментарий: *Первый этап: определение крупных делеций и дупликаций в гене DMD методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA). Второй этап: при отсутствии экзонных делеций или дупликаций в гене DMD, следует провести генное секвенирование для обнаружения малых и точковых мутаций. Возможным методом является секвенирование нового поколения (NGS),*

или метод секвенирования по Сенгеру. Предложенный алгоритм выявляет 98% мутаций в гене DMD. В случае выявления точковых мутаций методом NGS, необходимо проводить подтверждение методом прямого секвенирования по Сенгеру.

Уровень убедительности рекомендаций – А (Уровень достоверности доказательств 1)

- **Рекомендуется** биопсия мышц и патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала мышечной ткани методом иммуногистохимии (ИГХ) на наличие дистрофина в случаях сомнительных результатов генетического обследования или невозможности его проведения с целью подтверждения диагноза пациентам [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций – С (Уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий: *в подавляющем большинстве случаев генетических методов исследования достаточно для подтверждения диагноза. Тем не менее, в случае, когда генетический анализ не подтвердил МДД/МДБ, при соответствующей клинической картине и с учетом того, что другие нервно-мышечные заболевания были исключены, возможно проведение биопсии мышцы с последующим анализом наличия белка дистрофина методом ИГХ.*

- **Рекомендуется** общий (клинический) анализ крови развернутый (гемоглобин, количество эритроцитов, цветовой показатель, количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула и скорость оседания эритроцитов) всем пациентам с клиническими признаками МДД/МДБ для оценки основных параметров кроветворения и наличия воспалительных процессов [].

Уровень убедительности рекомендаций – (Уровень достоверности доказательств)

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими признаками МДД/МДБ проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (определение уровня глюкозы, общего белка, креатинина, мочевины, определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, определение активности креатинкиназы в крови, Определение активности лактатдегидрогеназы в крови (ЛДГ), Исследование уровня общего кальция в крови, Исследование уровня ионизированного кальция в крови, исследование кровна неорганического фосфора в крови, с целью оценки состояния печени, почек, кальциево-фосфорного обмена [].

Уровень убедительности рекомендаций – (Уровень достоверности доказательств)

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими признаками МДД/МДБ общий (клинический) анализ мочи для оценки состояния мочевыводящих путей и почек [1].

Уровень убедительности доказательств (уровень достоверности рекомендации –).

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом МДД/МДБ, исследование кислотно-основного состояния и газов крови для оценки степени компенсации дыхательных нарушений и определения тактики респираторной поддержки [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Перечисленные клиничко-инструментальные методы исследования необходимы для первичной и дифференциальной диагностики заболевания.

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на МДД/МДБ проведение стимуляционной и игольчатой ЭНМГ (Электронейромиография стимуляционная одного нерва Электромиография игольчатая (одна мышца)) с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и выявления степени первично-мышечного поражения при МДД [1,2, 30].

Комментарии: ЭНМГ является дополнительным методом обследования при подозрении на МДД/МДБ. Результат исследования в высокой степени зависит от правильно выбранной для исследования мышцы, а также квалификации сотрудника, выполняющего исследование. Данный метод позволяет дифференцировать МДД от заболеваний, связанных с нарушением функции двигательных волокон периферических и нервно-мышечной передачи.

Уровень убедительности рекомендаций–С (уровень достоверности доказательств- 5)

- **Рекомендуются** всем пациентам с МДД/МДБ проведение оценки функции внешнего дыхания методом спирометрии (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости - Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) для выявления степени дыхательных нарушений [10-14,40,44,45].

Уровень убедительности рекомендаций - А (Уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *исследование проводится с 5 лет при возможности проведения.*

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ проведение Магнитно-резонансной томографии мышечной системы (МРТ целевых мышц) с целью оценки степени поражения мышечной ткани [38,46].

Комментарий: *Проводится по показаниям (с целью дифференциальной диагностики, как дополнительный метод подтверждения диагноза в сомнительных случаях и анализа развития заболевания в динамике). Данный метод обследования является дополнительным. МРТ мышц позволяет визуализировать степень дистрофии и фиброза мышечной ткани. Позволяет. Крайне внимательно нужно подходить к выбору мышц для проведения исследования. Визуализируется характерный паттерн поражения – жировая инфильтрация в камбаловидных и малоберцовых мышцах и относительная сохранность большеберцовой мышцы [94].*

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ с клиническими симптомами сколиоза проведение рентгенографии или КТ грудного и поясничного отдела позвоночника (Рентгенография позвоночника, вертикальная/Компьютерная томография позвоночника (один отдел)) с целью оценки степени сколиоза, а также определения возможности и степени хирургического вмешательства при необходимости [40,48].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *проводится пациентам с клиническими симптомами сколиоза и гиперлордоза.*

- **Рекомендуется** рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника пациенту с МДД/МДБ для исключения остеопороза. Также рекомендуется проведение этого исследования при подготовке к ортопедическому хирургическому вмешательству [53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *проводится детям старше 6 лет. При обнаружении остеопороза в поясничном отделе позвоночника показана рентгеноденситометрия всего тела. Для пациентов с МДД/МДБ характерна высокая частота переломов и остеопении.*

Данные риски обусловлены мышечной слабостью, приемом глюкокортикоидов и низкой подвижностью пациентов[].

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД/МДБ проведение электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (Эхо-КГ) сердца с целью выявления специфического поражения сердца [9,28,31,39].

Уровень убедительности рекомендаций– А (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *Данные методы исследования позволяют выявить нарушения частоты сердечных сокращений, ритма и проводимости сердца, признаки систолической дисфункции, дилатационных нарушений, гипертрофии миокарда, митральной регургитации.*

Рекомендовано всем пациентам с клиническими признаками МДД ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)) и почек для исключения/подтверждения патологии печени и почек [].

Уровень убедительности рекомендаций– (Уровень достоверности доказательств)

Комментарии: *часто диагностируется гепатомегалия, спленомегалия, аномалии развития почек и др. изменения*

- **Рекомендуется** проведение спирометрии всем пациентам с МДД/МДБ старше 65 лет для оценки функционального состояния легких [39].

Уровень убедительности рекомендаций– (Уровень достоверности доказательств)

- **Рекомендуется** проведение ночной пульсоксиметрии всем пациентам с МДД/МДБ при снижении ЖЕЛ менее 50% для выявления синдрома обструктивного апноэ во сне [39].

Уровень убедительности рекомендаций– (Уровень достоверности доказательств)

- **Рекомендуется** кардиореспираторный мониторинг (дистанционное наблюдение за показателями частоты сердечных сокращений и дистанционное наблюдение за

функциональными нарушениями показателей внешнего дыхания) в стационаре всем пациентам с МДД/МДБ при выявлении снижения сатурации менее 94% [39].

Уровень убедительности рекомендаций – (Уровень достоверности доказательств)

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ проведение 6-ти минутного теста с ходьбой для оценки моторных функций и выносливости [37,48-51] (*смотри Приложение Г7*)

Комментарии: *не применимо на неамбулаторной стадии заболевания*

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ проведение функциональных временных тестов: подъем из положения сидя/лежа, время подъем/спуска на 4 ступени, время ходьбы/бега на 10 метров для оценки моторных функций [49] (*Приложение Г.8 и Г.9*)

Комментарии: *не применимо на неамбулаторной стадии заболевания*

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ проведение гониометрии для определения степени подвижности суставов и выявления наличия развивающихся контрактур [2,52] (*Приложение Г.10*)

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** при постановке диагноза пациентам с клиническими признаками с МДД/МДБ применять мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевания характеризуются поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *показаны первичные консультации и повторные консультации врача-генетика, врача-невролога, врача-пульмонолога, врача-детского кардиолога, врача-кардиолога, врача-гастроэнтеролога, врача-детского эндокринолога, врача-эндокринолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-диетолога, врача-психиатра, врача-педиатра/врача общей практики (семейного врача)\врача-терапевта, врача-офтальмолога, врача-анестезиолога-реаниматолога, медицинского психолога, врача-физиотерапевта, специалиста по паллиативной*

помощи, а также врачей других специальностей пациентам с МДД/МДБ, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение МДД/МДБ включает как патогенетическое лечение, так и проведение симптоматической терапии. Ведение пациентов с МДД предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием неврологов (нервно-мышечных специалистов), генетиков, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, ортопедов, физиотерапевтов, клинических психологов и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания. При наличии симптомов поражения органов-мишеней необходима консультация профильного врача-специалиста

3.1 Медикаментозная терапия. Патогенетическое лечение

- **Рекомендуется** амбулаторным пациентам с МДД старше 2х лет, у которых генетическим методом обследования выявлена нонсенс-мутация (замена кодона, кодирующего аминокислоту на стоп-кодон), для проведения патогенетической терапии применение лекарственного препарата аталурен [2,36, 53, 54, 55].

Комментарии: Амбулаторный пациент- это пациент, способный к самостоятельному передвижению, способный пройти более 10 метров без поддержки и применения ортопедических устройств. Нонсенс-мутация ДНК проявляется образованием преждевременного стоп-кодона в матричной РНК (мРНК). В результате нарушается синтез полноразмерного белка дистрофина. Нонсенс-мутация выявляется у 18-20% российских пациентов с МДД. Аталурен действует на этапе трансляции белка в рибосоме и позволяет считывать информацию с мРНК, несмотря на наличие в ней преждевременного стоп-кодона, и синтезировать полноразмерный белок. Аталурен предназначен для лечения амбулаторных пациентов с МДД, вызванной нонсенс-мутацией в гене дистрофина, от 2 лет и старше. Принимается перорально. Рекомендуемая дозировка препарата составляет 40 мг/кг в сутки (10 мг/кг сутки утром, 10 мг/кг днем, 20 мг/кг вечером [56]). Промежуток между утренней и дневной дозой составляет 6 часов. Промежуток между дневной и вечерней дозой составляет 6 часов. Промежуток между вечерней и утренней дозой составляет 12 часов). Последние научные опубликованные данные, отражающие опыт применения аталурена в реальной клинической практике, продемонстрировали, что применение аталурена

приводит в среднем к увеличению продолжительности самостоятельного хождения у пациентов на 3,5 года по сравнению с пациентами, получающими только стандарт ведения ($p < 0.0001$) [37]. Кроме того, было зарегистрировано, что в группе аталурена только 20% пациентов утратили способность самостоятельно передвигаться по сравнению с 62% в группе, получавшими только стандарт ведения. Также, только у 3,3% пациентов, получавших аталурен показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) был менее 60%, в то время, как в группе, получающих только стандарт ведения ФЖЕЛ < 60% было у 36,5% пациентов ($p < 0.0001$), что говорит о способности аталурена длительно сохранять дыхательную функцию у пациентов с МДД [36].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств – 2)

3.2 Медикаментозная терапия. Симптоматическое лечение

Терапия глюкокортикоидами

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД/МДБ с возраста 4-5 лет терапия препаратом преднизолон** в дозе 0,75 мг/кг/сутки с целью замедления утраты мышечной силы и функций, уменьшения риска развития ортопедических осложнений, стабилизации функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем [2,34,35,37].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств-1)

Комментарии: Масштабные исследования продемонстрировали, что применение ГК продлевает в среднем на 3 года амбулаторное состояние у пациентов с МДД [36]. Начало гормональной терапии зависит от фазы развития двигательной функции ребенка, первоначально физического статуса, наличия ранних осложнений, формы и течения заболевания. Начинать терапию глюкокортикоидами не рекомендуется ребенку, у которого продолжают формироваться двигательные навыки, особенно если он младше 2 лет. В типичном случае у мальчика с МДД двигательные навыки продолжают развиваться до возраста 4–6 лет, хотя и более медленными темпами, чем у его ровесников. ГКС следует назначать, не дожидаясь начала угасания моторных функций, а в тот момент, когда естественного развития моторных функций у ребенка больше не отмечается (обычно с возраста 4х лет) [34]. Эффективность гормональной терапии зависит от физиологических особенностей детского организма, индивидуальной переносимости, адекватного подбора суточной дозы и режима, мониторинга побочных эффектов, взаимоотношения врача и семьи пациента. При непереносимости преднизолона** возможно применение других форм ГК, в последние годы в международной практике шире применяется дефлазакорт в дозе 0,9 мг/кг/сутки [34,35,37].

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ при непереносимости регулярной терапии преднизолоном** проводить терапию по интермиттирующим схемам с целью

снижения частоты развития побочных эффектов и повышения приверженности к лечению [2,34].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *Терапия ГК должна проводиться на регулярной основе. Наиболее оптимальным считается регулярный (ежедневный) прием преднизолона**. Тем не менее, в некоторых случаях, в зависимости от переносимости терапии, могут быть рассмотрены интермиттирующие схемы терапии, такие как прием гормональной терапии через день [2].*

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД/МДБ при переходе пациента на неамбулаторную стадию заболевания продолжить применение ГК, но в сниженной дозировке с целью снижения вероятности развития побочного действия гормонов [1,2,34,37].

Комментарий: *Начало терапии ГК на неамбулаторном этапе также является обоснованным [2] В клинической практике наиболее часто дозы снижаются до 15 мг/сутки.*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ в случае не поддающихся контролю или непереносимости побочных эффектов ГСК изменение дозировки на 25-30% или переход на интермиттирующую терапию с целью снижения вероятности развития побочного действия гормонов [1,2,56].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется пациентам с МДД/МДБ в случае ухудшения функционального состояния повышение дозы ГК до рекомендованной дозы на массу тела с целью улучшения/стабилизации состояния [2,34,35,37,56].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Не рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ резкое прерывание терапии ГК, в связи с возможностью развития острой надпочечниковой недостаточности [2,56].

Комментарий: *Снижение дозировки ГК должно происходить в соответствии с стандартным протоколом отмены ГК-терапии [56]. С родственными должна быть проведена разъяснительная беседа о невозможности резкого отказа от ГК. Постепенная отмена препарата по 2,5 мг каждые 2 недели до полной отмены ГК терапии.*

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** в случае развития у пациента с МДД/МДБ синдрома острой надпочечниковой недостаточности в результате резкой отмены ГК экстренное введение гидрокортизона** внутримышечно с целью купирования данного состояния [2,35,37].

Комментарии: *детям до 2х лет гидрокортизон вводится в дозе 50 мг. Детям после 2х лет гидрокортизон** вводится в дозе 100 мг. Стресс-дозы гидрокортизона** 50-100 мг/м² в сутки могут потребоваться пациентам, получавшим более 12 мг/м² преднизолон** в сутки.*

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 3)

Терапия сердечно-сосудистой патологии

- **Рекомендуется** пациентам с МДД с возраста 6 лет независимо от наличия сердечно-сосудистой патологии применение препаратов группы ингибиторов АПФ или антагонистов ангиотензина II для профилактики развития кардиомиопатии [28, 83-93]

Уровень убедительности рекомендаций – В. (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Для пациентов с МДБ данные препараты должны быть назначены при выявлении патологических изменений на ЭКГ или Эхо-КГ. На сегодняшний день мнения о начале применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с МДД без патологических нарушений сердечно-сосудистой системы разнятся. Тем не менее, было продемонстрировано, что раннее начало терапии ингибиторами АПФ даже при отсутствии видимой сердечной патологии приводит замедлению развития сердечно-сосудистых нарушений у этой группы пациентов [8,9,39,57].*

Рекомендуется у пациентов с МДД/МДБ, имеющих жалобы на постоянно учащенное сердцебиение и/или имеющих по данным исследования систолическую миокардиальную дисфункцию и/или дилатационное ремоделирование миокарда и/или клинические признаки сердечной недостаточности назначение бета-адреноблокатора (предпочтение отдается препаратам 24-часового действия для увеличения приверженности терапии) [2,28, 83-93].

Уровень убедительности рекомендаций – В. (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Данная терапия должна проводиться в соответствии с разработанными клиническими рекомендациями. На сегодняшний день не существует специфических клинических рекомендаций для лечения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с МДД, в виду чего коррекция данных нарушений проводится в соответствии с общими стандартами. Так, например, при признаках вентрикулярной дисфункции типичным является назначение бета-адреноблокаторов, при явных признаках сердечной недостаточности может быть рассмотрено применение сердечных гликозидов. В случае развития отеков может потребоваться применение диуретиков, антагонистов рецепторов альдостерона. [31,39,57]. Для подбора терапии необходимо привлекать кардиолога.

Рекомендуется всем пациентам с МДД/МДБ, имеющим нарушения ритма сердца, проводить подбор антиаритмической терапии согласно действующим кардиологическим клиническим рекомендациям по конкретным нарушениям ритма сердца [28,83-93].

Уровень убедительности рекомендаций – В. (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется всем пациентам с МДД/МДБ, имеющим систолическую миокардиальную дисфункцию с клиническими проявлениями сердечной недостаточности назначить терапию блокатором рецепторов минералкортикоидов (спиронолактон) [28, 83-93].

Уровень убедительности рекомендаций – В. (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется всем пациентам с МДД/МДБ, имеющим систолическую миокардиальную дисфункцию с клиническими проявлениями сердечной недостаточности назначить терапию диуретиками («петлевыми» или тиазидными) [28,83-93].

Уровень убедительности рекомендаций – В. (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД/МДБ назначение препаратов витамина D и препаратов кальция (колекальциферол**) по стандартным схемам в случае наличия дефицита кальция или дефицита витамина D 3с целью профилактики остеопении [2,58].
- **Рекомендуется** у пациентов с МДД/МДБ при возникновении признаков остеопении и переломов позвоночника (зачастую бессимптомных или несвязанных с тяжелой травмой) или переломов длинных костей прием бифосфонатов [31,32].

Комментарии: переломы позвоночника, не вызванные тяжелой травмой и переломы длинных костей являются клиническими проявлениями повышенной хрупкости костной ткани [31,32].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** у пациентов с МДД и подтвержденным гипогонадизмом с возраста 14 лет проведение заместительной гормональной терапии тестостероном с целью нормализации гормонального статуса [2,33,59,76,77].

Комментарии: Лечение должно быть согласовано с эндокринологом. При выраженной задержке созревания у пациентов, получающих терапию ГКС, терапия тестостероном может быть рассмотрена с 12 лет. Недавний систематический анализ продемонстрировал, что терапия тестостероном в целом хорошо переносится пациентами с МДД, а преимущества данного лечения превосходят возможные риски развития побочных эффектов. Заместительная терапия тестостероном должна быть начата с небольших доз с медленным повышением до стандартной дозировки [33].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3)

3.3 Немедикаментозное лечение

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ диета, обогащенная белками, микроэлементами, включение в рацион пищевых добавок, содержащих кальций, витамины группы В, D, левокарнитин для поддержания мышечной массы [2,60].

Комментарии: рекомендованное кол-во белка для детей в возрасте от 4-13 лет составляет 0,95г/кг массы тела в сутки, для детей в возрасте от 14 до 18 лет – 0,85 мг/кг в сутки, для мужчин с 19 лет – 0,8 мг/кг в сутки. [ссылка]. Рекомендованные дозы витаминов и микроэлементов должны соответствовать возрастным нормам. В дополнительном контроле нуждается уровень витамина D.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с гастроэзофагальным рефлюксом назначение антирефлюксных смесей в целях профилактики аспирации [2,60].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с МДД при появлении сложностей с глотанием зондовое кормление, или совмещение перорального и зондового питания при сохранении адекватного глотания и отсутствии поперхивания с целью нормализации режима и процесса питания [2].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с МДД при сохранении рефлюкса и высоком риске аспирации назодуоденальное зондовое кормление (Установка назогастрального зонда) с целью нормализации режима и процесса питания [2].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с МДД в случае признаков выраженной дисфагии, аспирации, выраженного снижения массы тела или истощения установка гастростомы с целью нормализации режима и процесса питания [2,61].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств 3).

- **Рекомендуется** пациентам с МДД адекватная состоянию и стадии заболевания физическая активность под контролем родителей/законных представителей, врача-реабилитолога, инструктора ЛФК, медицинского персонала медицинских и образовательных организаций с целью обеспечения надлежащей физической активности и предупреждение возникновения контрактур [2].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МБД, при выявленном снижении ФВД ≤ 60 %, использование специальных средств (вентиляционных мешков (мешок вентиляционный), устройств для механической инсuffляции-экcuffляции (Инсuffлятор-аспиратор механический)) и выполнение дыхательных упражнений на увеличение (рекрутмент) объема легких с целью нормализации респираторной функции [39,45, 62-64].

Комментарии: Данное лечение обычно начинают в раннюю неамбулаторную стадию.

Уровень убедительности рекомендаций– В (уровень достоверности доказательств 3).

- **Рекомендуется** пациентам с МДД при ФЖЕЛ ≤ 50 %, $ПОС_{\text{выд}} < 270$ Л/мин или максимальном экспираторном давлении < 60 см H_2O использование ручных или механических приборов, облегчающих откашливание (инсуффлятора-аспиратора механического (откашливателя) и ручных компрессий грудной клетки или постурального дренажа в сочетании с электрическим аспиратором) с целью нормализации респираторной функции [39,45,65-67].

Комментарии: использование откашливателей является крайне важным, так как невозможность нормально откашляться из-за слабости дыхательной мускулатуры приводит к повышенному риску развития ателектазов, пневмонии, нарушению диффузионно-перфузионного соотношения и прогрессии дыхательной недостаточности. Откашливатель обычно начинают применять в конце ранней неамбулаторной, начале поздней неамбулаторной стадии заболевания.

Уровень убедительности рекомендаций–С(уровень достоверности доказательств 3).

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ в случае возникновения симптомов ночной гиповентиляции или других дыхательных нарушений во время сна и при ФЖЕЛ ≤ 50 %, максимальном инспираторном давлении < 60 см H_2O , сатурации O_2 на момент пробуждения $< 95\%$ или парциальном давлении $CO_2 > 45$ мм рт. ст. проведение вспомогательной вентиляции легких в ночное время с целью нормализации респираторной функции [39,45].

Комментарии: данные мероприятия обычно необходимы в поздней неамбулаторной стадии заболевания

Уровень убедительности рекомендаций– С (уровень достоверности доказательств 4).

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ в случае если, несмотря на ночную вспомогательную вентиляцию сатурация O_2 на в дневное время сохраняется $< 95\%$ или парциальное давление $CO_2 > 45$ мм рт. ст. неинвазивная вентиляция с двухуровневым положительным давлением (BiPAP) с симптомами дисфункции дыхательной мускулатуры для профилактики гипотрофии грудной клетки, облегчения одышки и борьбы с гиповентиляцией [39].

Комментарии: *данные мероприятия обычно необходимы в поздней неамбулаторной стадии заболевания*

Уровень убедительности рекомендаций– В (уровень достоверности доказательств 4).

3.4 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** у пациентов с МДД на амбулаторной стадии заболевания проведение хирургического лечения контрактур, патологической установки стоп с целью коррекции ортопедических нарушений [39].

Комментарии: *операций на стопе, направленных на коррекцию варусного позиционирования и на ахилловом сухожилии для улучшения диапазона тыльного сгибания может быть достаточно для улучшения походки у пациентов с клинически значимым контрактура лодыжки и хороший разгибатель четырехглавой мышцы и бедра сила. Вмешательства на тазобедренных и коленных суставах не рекомендуются.*

Уровень убедительности рекомендаций– С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Не рекомендуется** у пациентов с МДД проведение хирургической коррекции эквиноварусной деформации стоп с целью улучшения позиционирования в инвалидном кресле на ранней неамбулаторной стадии в связи с.....[39].

Комментария: *данное вмешательство может быть сделано исключительно по запросу пациента*

Уровень убедительности рекомендаций– С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** пациентам с МДД в случае наличия искривления позвоночного столба более 20° проведение хирургической коррекции с целью лечения сколиоза [39,68,69].

Уровень убедительности рекомендаций– С (уровень достоверности доказательств 4).

- **Рекомендуется** у пациентов с МДД в неамбулаторной стадии, имеющих искривление позвоночного столба 20-30°, не достигших пубертата и не получавших терапию ГК, проведение операции Артродез позвоночника, Артродез позвоночника (спондилодез) с использованием видеоэндоскопических технологий (задний спондилодез) с целью улучшения качества жизни [39,69,70].

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

Уровень убедительности рекомендаций– С(уровень достоверности доказательств 3).

- **Рекомендуется** у пациентов с МДД на поздней амбулаторной стадии избегать хирургического вмешательства, направленного на коррекцию контрактур, за исключением следующих случаев: наличие выраженного болевого синдрома, нарушение целостности кожных покровов, выраженного дискомфорта в связи с неправильным позиционированием с целью профилактики осложнений и ухудшение состояния опорно-двигательного аппарата [39,70].

Уровень убедительности рекомендаций– С(уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуется у пациентам с МДД/МДБ с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью до III-IV функционального класса и резистентностью к проводимой терапии определять показания к механической поддержке кровообращения и/или трансплантации сердца [28,83-93].

Уровень убедительности рекомендаций– В (уровень достоверности доказательств 3).

- **Рекомендуется** пациентам с МДД при проведении хирургического вмешательства применение Тотальной внутривенной анестезии (внутривенного наркоза) с целью профилактики возникновения осложнений во время наркоза [39].
- **Комментарии:** применение ингаляционного наркоза (*Комбинированный эндотрахеальный наркоз*) повышает риск развития рабдомиолиза и гиперкалиемии. Применение суксаметония хлорида** данным пациентам строго противопоказано [82]. Проведение регионарных методов анестезии (Эпидуральная анестезия, Спинальная анестезия, Спинально-эпидуральная анестезия) может быть затруднено вследствие искривления позвоночника

Уровень убедительности рекомендаций– С(уровень достоверности доказательств 5).

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Для оказания данного вида помощи требуется участие врача-невролога, физиотерапевта, реабилитолога и специалистов по ортопедической хирургии. Реабилитолог осуществляет мониторинг и применение программ реабилитации, адаптацию/настройку под индивидуальные потребности пациента в зависимости от стадии заболевания, реакции на терапию и переносимости.

Пациентам с МДД необходима поддержка максимального уровня функций скелетно-мышечного аппарата для предотвращения и минимизации вторичных осложнений (развитие контрактур, мышечных атрофий, компенсаторной деформации скелета, остеопении, остеопороза). При проведении реабилитационных мероприятий избегать чрезмерных (максимальных) нагрузок, эксцентрических упражнений с высоким сопротивлением. По показаниям целесообразны занятия с логопедом, врачом-оториноларингологом (сурдологом).

В зависимости от ведущих клинических симптомов пациентам с МДД может быть назначены различные реабилитационные программы.

1) Методы физической реабилитации:

- активное растягивание;
- активное растягивание с посторонней помощью;
- пассивное растягивание;
- длительное вытяжение с использованием позиционирования, шинирования;
- ортезы (АFO – голень-стопа; KAFO – колено-голень-стопа);
- приспособления для вертикализации.

2) Хирургическое вмешательство при контрактурах нижних конечностей и сколиозах

3) Вспомогательные приспособления для компенсации функций и адаптации:

- ручные кресла-коляски;
- моторизированные кресла-коляски;
- автоматически регулируемые кровати;

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

- плавание/гидротерапия;
- восстанавливающие упражнения рекреационной направленности.

Регулярно: физиотерапевтические процедуры, массаж, ЛФК, логопедия, респираторная терапия (дыхательная гимнастика), обучение самообслуживанию и использованию вспомогательных приспособлений (зависит от возраста ребенка). По показаниям - занятия с логопедом, сурдологом)

Неинвазивная кислородная поддержка (создание положительного давления) - при развитии гипоксемии, обструктивном синдроме.

- Обучение родителей использованию небулайзера, отсоса.

Большое значение имеет правильный образ жизни с адекватным распределением нагрузок, занятий лечебной физкультурой под контролем инструктора АФК

Примечание

Растяжка должна проводиться, по меньшей мере, 4-6 раз в неделю и должна стать частью дневного режима.

Ночные шины (голеностопные туторы или ортезы) могут накладываться для устранения контрактур в голени.

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

Длинные шины для ног (колено-голеностопные ортезы) используются в период, когда очень сложно или невозможно ходить. Применение таких ортезов (KAFOs) могут предотвратить деформацию суставов и продлить ходьбу, а также препятствовать появлению сколиоза.

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

При появлении сгибательных установок и тугоподвижности в пальцах рук применяются поддерживающие шины для кисти.

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

Хирургическое лечение контрактур также может быть предложено в некоторых ситуациях с целью продления периода способности к ходьбе. Однако этот подход должен быть строго индивидуальным.

- **Рекомендуется** осмотр (консультация) врача-невролога всем пациентам с МДД/МДБ для комплексной оценки моторных функций и объема движений выполнять не реже 1 раза в 6 месяцев. Для объективной оценки должны быть использованы валидированные методы и шкалы [2,49-53] (см. Приложения Г.6-Г.10)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- **Рекомендуется** осмотр (консультация) врача по лечебной физкультуре всем пациентам с МДД/МДБ для составления плана занятий по лечебной физкультуре.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- **Рекомендуется** осмотр (консультация) врача-физиотерапевта всем пациентам с МДД/МДБ для составления плана физиотерапии [2,49-53]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД проведение регулярных профилактических растяжек 4-6 раз в неделю в области лодыжек, колен и бедер, запястий, рук и шеи с целью профилактики контрактур [1,2]

Комментарии: обучение родителей и пациентов правильному выполнению растяжек должно проводиться физиотерапевтом или реабилитологом, после чего данные упражнения делаются на регулярной основе. Регулярное и правильное выполнения растяжек является важнейшим условием профилактики развития контрактур. Растяжки верхних конечностей крайне важны в неамбулаторном периоде.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД применение ортезов верхних и нижних конечностей, шин и серийного гипсования для поддержания растяжения, правильного позиционирования с целью профилактики контрактур [1,2,71,72]

Комментарии: Ортезы представляют собой технические средства реабилитации, используемые для изменения структурных и функциональных характеристик нервно-мышечной и скелетных систем и обеспечивающие, в зависимости от медицинских показаний, ортопедическую коррекцию, разгрузку, фиксацию, активизацию двигательных функций. Суммарное время нахождения в ортезах до 8-12 часов в день. Минимальная частота применения ортезов для лежачих пациентов – 5 раз в неделю. Ортезы должны тщательно подбираться под контролем физиотерапевта или реабилитолога. Голестопные ортезы могут применяться для поддержания растяжения в ночное время. Применение голестопных ортезов в дневное время может использоваться для растяжки или позиционирования на неамбулаторной стадии заболевания. Применение коленно-голестопных ортезов возможно в поздней амбулаторной и неамбулаторной стадии. Во время неамбулаторной стадии могут шины на запястья или руку для растяжения длинных и запястных сгибателей/разгибателей пальцев. Серийное гипсование может применяться как на амбулаторной, так и на неамбулаторной стадии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД/МДБ применение пассивных или моторизированных устройств поддержания пребывания в стоячем положении с целью сохранения вертикализации [1,2]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД/МДБ регулярная субмаксимальная аэробная активность и упражнения с целью улучшения функции дыхания и ССС, а так же общего физического состояния [1,2,73,74].

Комментарии: необходимо избегать упражнений с высоким сопротивлением, обязательно следить за выполнением упражнений для избежание перенапряжения. Крайне важно иметь достаточный отдых между упражнениями, а также соблюдать осторожность в отношении потенциально сниженной кардиореспираторной способности и риска повреждения мышц даже при хорошем клиническом функционировании. Рекомендованы такие активности, как плавание, езда на велосипеде.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- **Рекомендуется** пациентам с МДД при наличии речевых нарушений регулярные занятия с логопедом, сурдологом с целью коррекции данных состояний [2,75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуются** всем пациентам с МДД регулярные занятия с психологом, курсы психотерапии при необходимости для коррекции психологического состояния при наличии показаний [75].

Комментарии: психологическая поддержка является важнейшим элементом успешной социализации пациентов с МДД. Кроме того, она может потребоваться и родственникам пациента. Необходимо регулярно проводить оценку психологического статуса пациента и его близких, вовремя оказывать психологическую помощь. При необходимости медикаментозной коррекции психических расстройств должен привлекаться психиатр.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендовано** всем пациентам с МДД наблюдение у логопеда с целью диагностики и коррекции симптомов первичной и вторичной, задержки речевого развития, таких как дизартрия, сенсорная/моторная афазия, алалия на фоне заболевания [75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: указать логопедические услуги

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

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Профилактика

- **Рекомендуется** при наличии диагноза МДД/МДБ консультация врача-генетика пациенту или его официальным представителям, с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9-11 неделе беременности и/или клеток амниотической жидкости, пуповинной крови на 20-22 неделе беременности. Оптимальным является исследование биоптата хориона: при неблагоприятном прогнозе беременность может быть прервана в сроки обычного медицинского аборта. Преимплантационная генетическая диагностика эмбриона (с использованием экстракорпорального оплодотворения) проводится матери пациента с МДД/МДБ,

а также женщинам с подтвержденным гетерозиготным носителем мутации в гене DMD, с целью предотвращения повторного рождения ребенка с МДД/МДБ в семье.

Рекомендуется для всех пациентов с МДД/МДБ вакцинация по индивидуальному графику, которая включает в себя помимо вакцин, включенных в национальный календарь прививок, сезонную вакцину от гриппа, пневмококковую вакцину с профилактической целью [75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД/МДБ независимо от степени обездвиженности проводить обучение всем мерам предосторожности для профилактики падения и переломов [39].
- **Комментарий:** *Снижение минеральной плотности костей является частым проявлением у пациентов с МДД. Неустойчивость при ходьбе, сложность поддержания равновесия в результате мышечной слабости, в сочетании с остеопорозом угрожает развитием переломов костей и позвоночника.*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

5.2 Диспансерное наблюдение

Регулярное наблюдение и обследование у мультипрофильной команды специалистов является важнейшим аспектом в ведении пациентов с МДД/МДБ. График обследований и посещений профильных специалистов указан в Приложении Г5.

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД/МДБ регулярное наблюдение у врача-невролога для оценки неврологического статуса, моторных функций, объема движений и коррекции терапии [2].

Комментарий: *Частота не реже 1 раза в 6 месяцев. Оценка моторных функций и объема движений может также проводиться врачом физиотерапевтом или реабилитологом. Для объективной оценки должны быть использованы валидированные методы и шкалы (см. Приложения Г.6-Г.10)*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД/МДБ регулярное наблюдение у физиотерапевта/реабилитолога с целью профилактики контрактур [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: см. раздел 4. «Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации».

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД до момента завершения полового созревания и завершения роста оценка роста пациента каждые 6 месяцев с целью профилактики данного состояния [2,77,78]

Комментарий: оценку роста может проводить врач неволог или врач-педиатр, регулярно наблюдающие пациента. В качестве задержки роста следует расценивать любой из следующих признаков: скорость роста менее 4 см/год, показатель роста < 3го перцентилья, изменение в направлении сверху вниз перцентилья роста [79]. В случае выявления задержки роста, пациента следует направить к эндокринологу.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД начиная с возраста 9 лет оценка полового созревания пациента по шкале Таннера каждые 6 месяцев с целью своевременного диагностирования отставания полового развития [2,76,77].

Комментарий: оценку полового созревания может проводить врач неволог или врач-педиатр, регулярно наблюдающие пациента. Объем яичек <4 см³ в возрасте 14 лет и старше следует расценивать как четкий признак задержки полового созревания[79]. В случае выявления задержки полового созревания, пациента следует направить к эндокринологу.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД регулярное наблюдение у врача-эндокринолога/врача-детского эндокринолога с целью своевременной диагностики эндокринологических нарушений [2,76-78].

Комментарии: Частота не менее 1 раза в 6 месяцев. В случае выявления задержки полового развития, задержки роста, нарушения толерантности к глюкозы, сахарного диабета, ожирения, синдрома Кушинга, а также других возможных побочных эффектов ГК терапии с целью дополнительной диагностики и необходимой медикаментозной коррекции следующих

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими проявлениями сердечной недостаточности (отеки/пастозность подкожной жировой клетчатки, одышка, тахикардия (последняя – только в сочетании с другими перечисленными симптомами), увеличение печени) исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови для своевременной диагностики сердечной недостаточности, дифференциальной диагностики с одышкой, вызванной респираторными нарушениями, для решения вопросов о старте/коррекции кардиотропной терапии [84]

Уровень убедительности рекомендаций – С (Уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *пациенты с МДД, особенно получающие терапию ГКС, должны регулярно обследоваться на наличие гипокальциемии и дефицита витамина D (подробнее смотри в 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики). Витамин D также может применяться в профилактических целях, в особенности в осенне-зимний период.*

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется всем пациентам с МДД/МДБ, имеющим признаки сердечной недостаточности, которым вследствие узкого ультразвукового окна невозможно проведение трансторакальной ЭХОКГ, проведение МРТ сердца [28,83-93].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД/МДБ, у которых по данным рутинной ЭКГ выявлены нарушения ритма и/или проводимости сердца, или имеются жалобы на неритмичное сердцебиение, пресинкопальные/синкопальные состояния, а также всем пациентам с МДД старше 17 лет (последним - вне зависимости от наличия жалоб или изменений на ЭКГ) проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма в течение 24 часов [28,83-93].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется всем пациентам с МДД, имеющим признаки выраженного миокардиального фиброза, проведение МРТ сердца с контрастированием [28,83-93].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД провести измерение уровня сывороточного кальция, фосфора, магния, калия, кальция, 25-гидроксид-витамина D₃ с целью профилактики развития нарушений минерального обмена

[2].

Комментарий: *Частота-ежегодно. При выявлении снижения данных показателей необходимо проводить соответствующую медикаментозную коррекцию.*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД/МДБ проведение анализа крови биохимического общетерапевтического с целью оценки состояния печени, почек и выявления отклонений важных биохимических показателей и их дальнейшей коррекции [].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ с клиническими симптомами сколиоза проведение рентгенографии или КТ грудного и поясничного отдела позвоночника с целью оценки степени сколиоза, а также определения возможности и степени хирургического вмешательства при необходимости [40,48].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *проводится пациентам с клиническими симптомами сколиоза и гиперлордоза. 1 раз в год на начальном этапе и далее 1 р в 6 мес*

- **Рекомендуется** рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника пациенту с МДД/МДБ для исключения остеопороза. Также рекомендуется проведение этого исследования при подготовке к ортопедическому хирургическому вмешательству [53, 19,20,39,80,81]

Комментарии: *проводится детям старше 6 лет с частотой 1 раз в год*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД при приеме ГК 1 раз в 1-2 года проведение рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции и определения МПКТ [19,20,39,80,81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД без применения ГК 1 раз в 2-3 года рентгеноденситометрия с целью выявления остеопороза[19,20,39,80,81].

Комментарии: *проводится детям с 5-ти лет (уточнить) при необходимости чаще*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД без применения ГКС 1 раз в 2-3 года проведение рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции с целью выявления деформации позвоночника [19,20,39,80,81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ наблюдение у врача-травматолога-ортопеда с целью определения тактики оперативной и медикаментозной коррекции, ортопедических нарушений.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *частота - по показаниям.*

Рекомендуется пациентам с МДД наблюдение у врача-гастроэнтеролога с целью контроля веса пациента, симптомов дисфагии, наличия нарушения стула (запоров), гастроэзофагеального рефлюкса, побочных эффектов приема ГК со стороны ЖКТ и их последующей коррекции [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *частота - 1 раз в 6 месяцев.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД проведение спирометрии для оценки функции внешнего дыхания с измерением всех основных показателей (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС₂₅₋₇₅, МОС₂₅₋₇₅, ПОС_{выд}) измерение сатурации О₂ методом пульсоксиметрии, а также парциального давления СО₂ пациентам с МДД, начиная с ранней неамбулаторной стадии [10-13,39].

Комментарии: частота- не реже 1 раза в 6 месяцев. В амбулаторной стадии заболевания следует проводить обучение пациентов проведению спирометрии. Пациентам следует рекомендовать иметь дома пульсоксиметр для регулярного измерения сатурации.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД начиная с ранней амбулаторной стадии измерение ФЖЕЛ 1 раз в год, а также определение ПОС_{выд} методом пикфлоуметрии с целью оценки респираторной функции [10-13,39].

Комментарии: пациента следует обучить пользоваться пикфлоуметром в домашних условиях.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** пациентам с МДД проведение капнографии во время сна с целью выявления обструктивного апноэ сна или других признаков нарушения дыхания во сне пациентам с МДД/МДБ, начиная с ранней амбулаторной стадии [14,39]

Комментарии: данный метод особенно рекомендуется проводить пациентам с избыточным весом, получающим ГКС.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ регулярное наблюдение у врача-пульмонолога для диагностики, мониторинга и коррекции симптомов дыхательной недостаточности [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: на момент постановки диагноза и далее начиная в поздней амбулаторной стадии – 1 раз в год, начиная с ранней неамбулаторной стадии – 1 раз в 6 месяцев.

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ регулярное наблюдение у врача-кардиолога/врача-детского кардиолога для диагностики, мониторинга и коррекции патологии сердечно-сосудистой системы [8,39].

Комментарии: частота- на момент поставки диагноза и далее не реже 1 раза в год. Наблюдение может быть более частым по мере прогрессирования заболевания и развития сердечно-сосудистой патологии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с МДД/МДБ регулярное проведение ЭКГ, Эхо-КГ для выявления нарушений работы сердца [6,8,39].

Комментарии: не реже 1 раза в год, при возможности и необходимости Эхо-КГ может быть заменено на МРТ сердца и магистральных сосудов. По назначению кардиолога должно также применяться хотеровское мониторирование сердечного ритма.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с МДД при развитии офтальмологических нарушений и побочных эффектов гормональной терапии, таких как аномалии рефракции, косоглазие, катаракта, наблюдение у врача-офтальмолога с целью диагностики, мониторинга и лечения [75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** всем пациентам с МДД консультация у медицинского психолога с целью регулярного скрининга психоэмоционального состояния пациента и лиц, осуществляющих уход, осуществление индивидуальной, групповой, семейной психологической помощи [75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: не реже 1 раза в год.

- **Рекомендовано** пациентам с МДД в случае развития/подозрения на развитие поведенческих эмоциональных расстройств наблюдение у врача-психиатра с целью диагностики и терапии [75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** всем пациентам с МДД обязательные ежегодные обследования минеральной плотности костей для своевременной коррекции получаемого лечения по поводу остеопении и остеопороза [20,39].

Комментарии: *Снижение минеральной плотности костей является частым симптомом у пациентов с МДД. Неустойчивость при ходьбе, сложность поддержания равновесия в результате мышечной слабости, в сочетании с остеопорозом угрожает развитием переломов костей и позвоночника. Все пациенты с МДД, независимо от степени обездвиженности (например, нуждающиеся в кресле-каталке) должны быть обучены всем мерам предосторожности для профилактики падения и переломов в быту Пациенты и члены семьи должны быть информированы о всех последствиях неадекватного отношения к проблеме остеопороза*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендовано** пациентам с МДД регулярное наблюдение у врача-диетолога с целью коррекции питания [2].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с МДД/МДБ перед плановым оперативным вмешательством пройти консультацию врача-кардиолога/врача-детского кардиолога, а также проведение ЭКГ и Эхо-КГ [31,39]

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

- Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию [76]:
 - проведение дифференциальной диагностики и установления окончательного диагноза, лечения, требующие круглосуточного медицинского наблюдения.
 - подбор оптимального режима и дозы глюкокортикоидов
 - подбор специфической терапии в зависимости от вида мутации
 - проведение хирургических вмешательств по коррекции сколиоза, деформации стопы, операции на ахилловом сухожилии,
 - лечение остеопороза
 - установка гастростомы

- состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (нарастающая дыхательная недостаточность, нарушения ритма сердца);
 - состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения
 - необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения
- Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию [75]:
 - острые заболевания, обострения хронических болезней, отравления и травмы, состояния, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационные отделения или отделения интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.
 - серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы – кардит, сердечная недостаточность, аритмия
 - серьезные осложнения со стороны респираторной системы – тяжелая пневмония, аспирация, дыхательная недостаточность 2-3 степени
 - переломы костей
 - надпочечниковая недостаточность у пациентов, принимающих глюкокортикостероиды, на фоне лихорадки, рвоты, психологического стресса или хирургического вмешательства.[2]
 - Показания к выписке пациента из медицинской организации: [76]:
 - отсутствие угрозы жизни пациента;
 - отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;
 - стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;
 - отсутствие необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;
 - необходимости перевода пациента в другую медицинскую организацию или учреждение социального обеспечения [2]

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Ранняя диагностика МДД и назначение терапии позволяет улучшить прогноз и замедлить прогрессирование заболевания. В некоторых странах рассматривается вопрос о включении БП в программы массового скрининга новорожденных

Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерии качества | |
|---|---|--------|
| 1 | Назначено определение уровня КФК с целью ранней диагностики заболевания | Да/нет |
| 2 | Назначено молекулярно-генетическое исследование гена <i>DMD</i> для подтверждения диагноза | Да/нет |
| 3 | Проведена консультация врача-невролога с оценкой неврологического статуса, моторных и когнитивных функций на момент постановки диагноза и далее не реже, чем 1 раз в 6 месяцев | Да/нет |
| 4 | Проведена консультация врача-генетика при установлении диагноза МДД/МДБ и в дальнейшем при потребности пациенту | |
| 5 | Пациенту назначена терапия ГК после завершения естественно развития, но до начала угасания моторных функций | Да/нет |
| 6 | Пациенту назначена патогенетическая терапия в случае наличия показаний для ее использования | Да/нет |
| 7 | Выполнена электрокардиография и эхокардиография (или МРТ сердца) на момент постановки диагноза и далее каждые 12 месяцев | Да/нет |
| | При невозможности проведения эхокардиографии из-за узкого эхокардиографического окна и наличии клинических проявлений сердечной недостаточности проведена МРТ сердца | |
| 8 | Пациенту с МДД назначены ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II с возраста 6 лет независимо от наличия патологических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы | Да/нет |
| | Пациенту с МДД/МДБ назначены бета-адреноблокаторы и/или диуретики и/или блокаторы рецепторов минералкортикоидов и/или аритмическая терапия при наличии показаний и отсутствии противопоказаний | |
| | Пациенту с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью до III–IV функционального класса и резистентностью к проводимой терапии определены показания к механической поддержке кровообращения и/или трансплантации сердца | |
| 9 | Выполнено исследование уровня сывороточного кальция, фосфора, магния, калия, кальция, Исследование уровня | Да/нет |

| | | |
|----|--|--------|
| | 1,25-ОН витамина Д в крови на момент обследования и далее не реже 1 раза в 12 месяцев | |
| 10 | Пациенту назначена терапия витамином D и препаратами кальция в случае выявления их дефицита до полного его купирования. | Да/нет |
| 11 | Выполнена рентгенография бокового и поясничного отделов позвоночника на момент постановки диагноза и далее не реже 1 раза в 2 года, если пациент не получает терапию ГКС, и 1 раза в год, если пациент получает терапию ГКС | Да/нет |
| 12 | Выполнено обследование минеральной плотности костей с применением денситометрии на момент постановки диагноза и далее не реже 1 раза в 2 года, если пациент не получает терапию ГКС, и 1 раза в год, если пациент получает терапию ГКС | Да/нет |
| 13 | Проведена консультация врача-ортопеда с целью определения тактики оперативной и медикаментозной коррекции в случае выявления переломов, наличия остеопороза и признаков повышенной хрупкости костной ткани, а также коррекции выраженного искривления позвоночника и контрактур. | Да/нет |
| 14 | Выполнена оценка ФВД методом спирометрии, определение сатурации O ₂ , определение парциального давления СО ₂ на момент обследования и далее, начиная с ранней неамбулаторной стадии, не реже 1 раза в 6 месяцев | Да/нет |
| 15 | Выполнено измерение ФЖЕЛ, ПОС _{выд} на момент обследования и далее, начиная с ранней амбулаторной стадии, 1 раз в 12 месяцев | Да/нет |
| 16 | Выполнена консультация врача-пульмонолога на момент постановки диагноза и далее не реже 1 раза в 12 месяцев, начиная с поздней амбулаторной стадии, и не реже 1 раза в 6 месяцев, начиная с ранней неамбулаторной стадии | Да/нет |

Список литературы

1. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010;9:77–93.
2. Birnkrant DJ, Busby K, Bann CM, et al. Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, Part 1: Diagnosis, and Neuromuscular, Rehabilitation, Endocrine, and Gastrointestinal and Nutritional Management. *Lancet Neurol.* 2018 Mar;17(3):251-267.
3. Emery AEH, Muntoni F, Quinlivan R. *Duchenne Muscular Dystrophy.* 4th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015.
4. Ferlini, A.; Neri, M.; Gualandi, F. The medical genetics of dystrophinopathies: Molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice. *Neuromuscul. Disord.* 2013, 23, 4–14.
5. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev.* 2002;82:291-329.
6. Jones H, De Vivo DC, Darras BT. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence. A clinician's approach.* Oxford: Butterworth-Heinemann; 2003
7. Tay SK, Ong HT, Low PS. Transaminitis in Duchenne's muscular dystrophy. *Ann Acad Med Singapore* 2000;29:719-22.
8. Perloff JK. Cardiac rhythm and conduction in Duchenne's muscular dystrophy: A prospective study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1263-8. Back to cited text no. 3
9. Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, de Kermadec JM, Weiss YA. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: Prevalence, significance and prognosis. *Neuromuscul Disord* 1993;3:201-6.
10. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2191-4. Back to cited text no. 6
11. Rideau Y, Jankowski LW, Grellet J. Respiratory function in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 1981;4:155-64. Back to cited text no. 7
12. Baydur A, Gilgoff I, Prentice W, Carlson M, Fischer DA. Decline in respiratory function and experience with long-term assisted ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy. *Chest* 1990;97:884-9. Back to cited text no. 8
13. Inkley SR, Oldenburg FC, Vignos PJ Jr. Pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy related to stage of disease. *Am J Med* 1974;56:297-306.
14. Suresh S, Wales P, Dakin C, Harris MA, Cooper DG. Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: Disease spectrum in the paediatric population. *J Paediatr Child Health* 2005;41:500-3.
15. Leibowitz D, Dubowitz V. Intellect and behaviour in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:577-90. Back to cited text no. 16
16. Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: Full-scale, verbal and performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:497-501. Back to cited text no. 17
17. Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain* 2002;125:4-13.

18. Smith AD, Koreska J, Moseley CF. Progression of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71:1066-74
19. McDonald DG, Kinali M, Gallagher AC, Mercuri E, Muntoni F, Roper H, et al . Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:695-8. Back to cited text no. 26
20. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2000;20:71-4
21. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2009; published online Nov 30. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70272-8.
22. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U. et al. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика. *Нервно-мышечные болезни* 2014;1;6–20.
23. Ryder S, Leadley RM, 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):
24. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health.* 2015 Aug;51(8):759-64
25. Romitti PA et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. *Pediatrics.* 2015;135(3):513–521;
26. Mah JK et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(6):482–491;
27. Moat SJ et al. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur J Hum Genet.* 2013;21(10):1049–53.)
28. Fayssoil A, Abasse S, Silverston K. Cardiac Involvement Classification and Therapeutic Management in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2017;4(1):17-23.
29. Song TJ, Lee KA, Kang SW, Cho H, Choi YC. Three cases of manifesting female carriers in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Yonsei Med J.* 2011;52(1):192-195. doi:10.3349/ymj.2011.52.1.192
30. Rutkove SB, Kapur K, Zaidman CM, et al. Electrical impedance myography for assessment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2017 May;81(5):622-632Matsumura T. Beta-blockers in Children with Duchenne Cardiomyopathy. *Rev Recent Clin Trials.* 2014;9(2):76-81.
31. Sbrocchi AM, Rauch F, Jacob P, et al. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2703–11. ;
32. Allington N, Vivegnis D, Gerard P. Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder: a clinical study. *Acta Orthop Belg* 2005;71: 91–97
33. Wood CL, Cheetham TD, Guglieri M, et al. Testosterone treatment of pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Neuropediatrics* 2015; 46: 371–76.
34. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD003725.
35. Moxley RT 3rd, Ashwal S, Pandya S, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American

- Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2005; 64: 13–20.
36. Eugenio Mercuri, Francesco Muntoni, Andrés Nascimento Osorio et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res* 2020 Apr;9(5):341-360.
 37. Gloss D., Moxley R.T. 3rd, Ashwal S. et al. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016; 86(5): 465–72. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002337
 38. Nicolas Deconinck, Nathalie Goemans. *Management of Neuromuscular Disorders in Children: A Multidisciplinary Approach to Management*. July 2019. Mac Keith Press. 1st Edition, p. 166-187. ISBN: 9781911612087
 39. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018 Apr;17(4):347-361.
 40. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. DMD Care Considerations Working Group. 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 May;17(5):445-455.
 41. Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, et al. Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr* 2009;155: 380–85.
 42. Sansović I, Barišić I, Dumić K. Improved detection of deletions and duplications in the DMD gene using the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method. *Biochem Genet* 2013; 51: 189–201.
 43. Ankala A, da Silva C, Gualandi F, et al. A comprehensive genomic approach for neuromuscular diseases gives a high diagnostic yield. *Ann Neurol* 2015; 77: 206–14.
 44. Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, et al. The respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 739–48.
 45. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 456–65.
 46. Polavarapu K, Manjunath M, Preethish-Kumar V, et al. Muscle MRI in Duchenne muscular dystrophy: Evidence of a distinctive pattern. *Neuromuscul Disord*. 2016 Nov;26(11):768-774
 47. Ma J, McMillan HJ, Karaguzel G, et al. The time to and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 2017; 28: 597–608.
 48. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2010 Apr;41(4):500-10
 49. McDonald CM. Timed function tests have withstood the test of time as clinically meaningful and responsive endpoints in duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2018 Nov;58(5):614-617
 50. Henricson E, Abresch R, Han JJ, et al. The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. *PLoS Curr* 2013; 5.

51. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve* 2013; 48: 343–56.
52. Pandya S, Florence JM, King WM, et al. Reliability of goniometric measurements in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Phys Ther.* 1985 Sep;65(9):1339-42
53. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al. Clinical Evaluator Training Group; ACT DMD Study Group. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Sep 23;390(10101):1489-1498.
54. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One.* 2013 Dec 11;8(12):e81302
55. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Трансларна»
56. Kinnett K, Noritz G. The PJ Nicholoff Steroid Protocol for Duchenne and Becker muscular dystrophy and adrenal suppression. *PLoS Curr* 2017; 9
57. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation* 2015; 131: 1590–98.
58. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD, eds. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
59. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2536–59.
60. Institute of Medicine. Dietary reference intakes—the essential guide to nutrient requirements. Washington, DC: The National Academies Press, 2006.
61. Martigne L, Seguy D, Pellegrini N, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Nutr* 2010; 29: 60–64.
62. McKim DA, Katz SL, Barrowman N, Ni A, LeBlanc C. Lung volume recruitment slows pulmonary function decline in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93: 1117–22.
63. Stehling F, Bouikidis A, Schara U, Mellies U. Mechanical insufflation/exsufflation improves vital capacity in neuromuscular disorders. *Chron Respir Dis* 2015; 12: 31–35.
64. Chiou M, Bach JR, Jethani L, Gallagher MF. Active lung volume recruitment to preserve vital capacity in Duchenne muscular dystrophy. *J Rehabil Med* 2017; 49: 49–53.
65. Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 461–67.
66. Szeinberg A, Tabachnik E, Rashed N, et al. Cough capacity in patients with muscular dystrophy. *Chest* 1988; 94: 1232–35.
67. LoMauro A, Romei M, D'Angelo MG, Aliverti A. Determinants of cough efficiency in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49: 357–65.
68. Archer JE, Gardner AC, Roper HP, Chikermane AA, Tatman AJ. Duchenne muscular dystrophy: the management of scoliosis. *J Spine Surg* 2016; 2: 185–94.
69. Alexander WM, Smith M, Freeman BJ, Sutherland LM, Kennedy JD, Cundy PJ. The effect of posterior spinal fusion on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. *Eur Spine J* 2013; 22: 411–16.

70. Takaso M, Nakazawa T, Imura T, et al. Surgical management of severe scoliosis with high risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: patient function, quality of life and satisfaction. *Int Orthop* 2010; 34: 695–702.
71. Pardo AC, Do T, Ryder T, Meyer A, Miles L, Wong BL. Combination of steroids and ischial weight-bearing knee ankle foot orthoses in Duchenne’s muscular dystrophy prolongs ambulation past 20 years of age—a case report. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 800–02.
72. Garralda ME, Muntoni F, Cunniff A, Caneja AD. Knee-ankle-foot orthosis in children with Duchenne muscular dystrophy: user views and adjustment. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10: 186–91.
73. Abresch RT, Carter GT, Han JJ, McDonald CM. Exercise in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012; 23: 653–73.
74. Alemdaroğlu I, Karaduman A, Yilmaz OT, Topaloğlu H. Different types of upper extremity exercise training in Duchenne muscular dystrophy: effects on functional performance, strength, endurance, and ambulation. *Muscle Nerve* 2015; 51: 697–705.
75. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, DMD Care Considerations Working Group. 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 May; 17(5):445-455.
76. Wood CL, Straub V, Guglieri M, Bushby K, Cheetham T. Short stature and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 2016; 101: 101–06.
77. Bianchi ML, Biggar D, Bushby K, Rogol AD, Rutter MM, Tseng B. Endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 298–303
78. West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, et al. Patterns of growth in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2013; 163: 1759–63.e1.
79. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetic Books, 1988.
80. Cummings EA, Ma J, Fernandez CV, et al. Incident vertebral fractures in children with leukemia during the four years following diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3408–17.
81. Christiansen BA, Bouxsein ML. Biomechanics of vertebral fractures and the vertebral fracture cascade. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 198–204.
82. Hayes J, Veyckemans F, Bissonnette B. Duchenne muscular dystrophy: an old anesthesia problem revisited. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 100–06.

83. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, Judge DP, Lal AK, Markham LW, Parks WJ, Tsuda T, Wang PJ, Yoo SJ. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Sep 26; 136 (13): 200–231. doi: 10.1161/CIR.0000000000000526

84. Грознова О.С., Володавец Д.В., Артемьева С.Б. Поражение сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна: особенности

диагностики, наблюдения и лечения. Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского 2020; т.99, №3, 95-102.

85. McNally EM, Kaltman JR, Woodrow Benson D, Canter CE, Cripe LH, Duan D, Finder JD, Hoffman EP, Judge DP, Kertesz N, Kinnett K, Kirsch R, Metzger JM, Pearson GD, Rafael-Fortney JA, Raman SV, Spurney CF, Targum SL, Wagner KR, Markham LW. Contemporary Cardiac Issues in Duchenne Muscular Dystrophy. *Circulation*. 2015 May 5; 131 (18): 1590–1598. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015151.

86. Грознова О.С., Чечуро В.В. Лечение кардиомиопатий у больных прогрессирующими мышечными дистрофиями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011. Т. 56. № 2. С. 58-62.

87. Matsumura T. Beta-blockers in Children with Duchenne Cardiomyopathy. *Rev. Recent Clin. Trials*. 2014; 9 (2): 76–81.

88. Mavrogeni SI, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, Papadopoulos G, Kolovou G. Cardiac Involvement in Duchenne Muscular Dystrophy and Related Dystrophinopathies. *Methods Mol. Biol*. 2018; 1687: 31–42. doi: 10.1007/978-1-4939-7374-3.

89. Morgan TM, Burnette WB, Markham LW. Correlation of heart rate and cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr. Cardiol*. 2012; 33: 1175–1179. doi: 10.1007/s00246-012-0281-0.

90. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J*. 2016; 37 (27): 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.

91. Raman SV, Hor KN, Mazur W, Halnon NJ, Kissel JT, He X, Tran T, Smart S, McCarthy B, Taylor MD, Jefferies JL, Rafael-Fortney JA, Lowe J, Roble SL, Cripe LH. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015 Feb; 14 (2): 153–161. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70318-7.

92. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American College of Chest Physicians, International Society for Heart and Lung Transplantation, Heart Rhythm Society ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005; 112: e154–235.

93. Грознова О.С., Тренева М.С. Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и β-блокатора у больных миопатией Дюшенна в длительном катамнезе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012. Т. 57. № 4-1. С. 87-89.

94. Руденко Д.И., Поздняков А.В., Суслов В.М. Методы визуализации мышечной

дистрофии Дюшенна (литературный обзор) // Междунар. неврол. журн.; МНЖ. 2017. №2 (88). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-vizualizatsii-myshechnoy-distrofii-dyushenna-literaturnyy-obzor> (дата обращения: 26.06.2021).

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Артемьева Светлана Брониславовна – невролог, заведующая отделением психоневрологии и эпилептологии ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ ИМ. Н.И.ПИРОГОВА» МЗ РФ, кандидат мед. наук
2. Белоусова Елена Дмитриевна – невролог, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ ИМ. Н.И.ПИРОГОВА» МЗ РФ, доктор мед. наук, профессор
3. Влодавец Дмитрий Владимирович, невролог, старший научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ ИМ. Н.И.ПИРОГОВА» МЗ РФ, кандидат мед. наук
4. Гузева Валентина Ивановна – невролог, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Естествознания, Главный внештатный специалист МЗ РФ.
5. Куцев Сергей Иванович – генетик, директор ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, заведующий кафедрой молекулярной и клеточной генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, д.м.н., член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, председатель Этического Комитета Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков России.
6. Поляков Александр Владимирович – генетик, заведующий лабораторией ДНК диагностики ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор.
7. Баранов А.А. акад. РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
8. Намазова-Баранова Л.С. акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
9. Вашакмадзе Н.Д., д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

10. Вишнёва Елена Александровна, д.м.н., заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки по научной работе, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
11. Журкова Н.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
12. Смирнова О.Я. – врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России
13. Федосеев Марина Владиславовна, к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
14. Батышева Т.Т. – профессор д.м.н., главный внештатный детский специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ, главный внештатный детский специалист по неврологии ДЗ г. Москвы, директор ГБУЗ НПЦ ДП ДЗМ, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО РУДН
15. Быкова О.В. – д.м.н. заведующая НИИ отделом ГБУЗ НПЦ ДП ДЗМ, профессор кафедры неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО РУДН

...

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
2. Врачи- педиатры;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи-генетики;
5. Врачи-лабораторные генетики;
6. Врачи-кардиологи;
7. Врачи-детские кардиологи;
8. Врачи- неврологи;
9. Врачи- рентгенологи;
10. Врачи функциональной диагностики;
11. Врачи-оториноларингологи;
12. Медицинские психологи;
13. Студенты медицинских ВУЗов;
14. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.
- 15.

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

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

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

| УДД | Расшифровка |
|-----|--|
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

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

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

Порядок обновления клинических рекомендаций.

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

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (N 323-ФЗ от 21.11.2011).
2. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 "О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения" (с изменениями и дополнениями)
3. Порядок оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями (Приказ МЗ РФ от 15.11.2012 года N 917н).

4. Постановление Правительства №403 от 26.04 2012г "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих угрожающими и хронически прогрессирующими редкими орфанными заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности и его регионального сегмента".
5. Критерии оценки качества медицинской помощи (Приказ МЗ РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»).
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 декабря 2014 г. N 834н "Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению".
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1177н "Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства".
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 января 2019 г. N 4н "Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения"
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16 мая 2019 г. N 302н "Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях "
10. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р "Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг"
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 июня 2013 г. N 354н "О порядке проведения патологоанатомических вскрытий" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 16 декабря 2013 г., регистрационный N 30612).

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

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

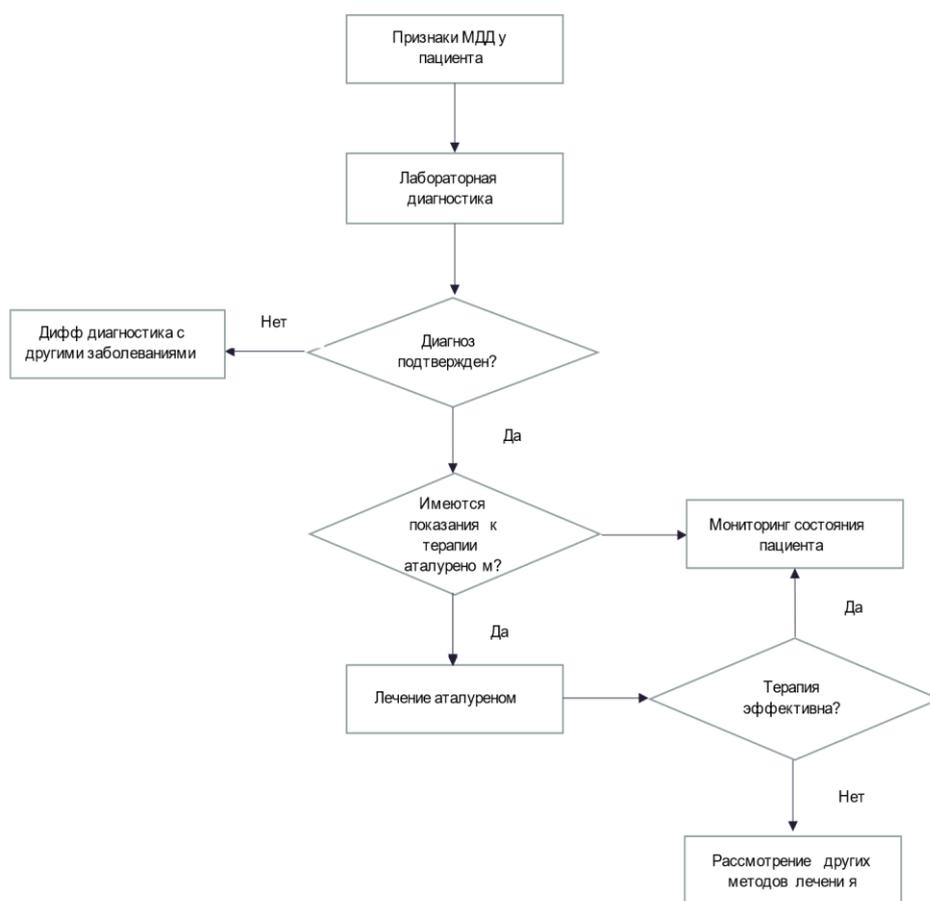
1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».
5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

Прочие нормативно-правовые документы, с учетом которых разработаны клинические рекомендации:

6. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
7. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
8. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
9. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
10. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».
11. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
12. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы";
13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
14. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);
15. Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2020 год, Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2019 года № 2984-р

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Прогрессирующая миодистрофия Дюшенна

Мышечная дистрофия Дюшенна относится к классу мышечных заболеваний под общим названием «дистрофинопатии». Дистрофинопатии развиваются на фоне нехватки мышечного белка дистрофина и могут иметь как тяжелые фенотипические признаки (видимые симптомы), как при мышечной дистрофии Дюшенна, так и менее выраженные, но всё же изменчивые фенотипические проявления, как при мышечной дистрофии Беккера. Частота МДД составляет примерно 1 случай на 3 500 – 5000 живорожденных мальчиков. Заболевание встречается практически во всех этнических группах.

МДД редкое наследственное заболевание. В результате мутации в гене DMD, развивается дефицит и/или нарушение функции белка дистрофин. Обычно мутация является наследственной; в трети случаев - спонтанная мутация (de novo). Ген дистрофина - один из самых больших генов человека и содержит 79 экзонов. В ~65% случаев встречаются крупные делеции; ~10% мутаций представлено дупликациями, а остальные случаи - точковыми и малыми мутациями, из которых 10-15% представлены нонсенс-мутациями.

Белок дистрофина участвует в работе скелетных мышц, дыхательной и сердечно-сосудистой систем - связывает внутренний цитоскелет с сарко- и дистрогликанами в мембране и внеклеточном матриксе, обеспечивает механическую и структурную стабильность мембраны мышечных волокон при сокращении. Дистрофин также является амортизатором, обеспечивающим возвращение мышцы в исходное состояние после напряжения. При прогрессировании болезни погибающие мышечные волокна замещаются фиброзной и жировой тканью.

Заболевание проявляется в возрасте 1-5 лет, быстро прогрессирует и обычно приводит к летальному исходу до 25 летнего возраста. Для большинства больных характерна задержка темпов раннего моторного развития. При начале самостоятельной ходьбы, в возрасте старше 14 месяцев, отмечаются частые падения, спотыкания, моторная неловкость, быстрая утомляемость. Постепенно походка становится переваливающейся, возникают затруднения при подъеме по лестнице и из положения на корточках, когда больные вынуждены использовать вспомогательные приемы Говерса («взбирание по самому себе»). На ранних стадиях заболевания обнаруживаются псевдогипертрофии мышц, возникающие за счет разрастания соединительной и жировой ткани на месте гибнущих мышечных волокон. Наиболее часто они локализуются в икроножных, дельтовидных, четырехглавых и трехглавых мышцах и создают ложное впечатление атлетического телосложения больного. По мере прогрессирования заболевания псевдогипертрофии мышц трансформируются в их гипотрофии. Распространение патологического процесса имеет восходящий характер. Первыми поражаются мышцы тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей, затем мышцы плечевого пояса, спины и проксимальных отделов верхних конечностей. Уже на ранних стадиях болезни снижаются или угасают коленные рефлексы. Ахиллов рефлекс, а также сухожильные рефлексы с рук, могут длительное время оставаться сохранными. По мере развития патологического процесса в мышцах возникают вторичные деформации позвоночника (усиление лордоза и кифоза, сколиоз), грудной клетки (по типу седловидной и килевидной) и стоп, а также ретракции сухожилий с развитием контрактур в суставах. Характерным признаком является кардиомиопатия, которая проявляется симптомами гипертрофии левого желудочка и аритмией. У 25-30% больных диагностируется олигофрения в степени дебильности. Пациенты сохраняют способность к самостоятельной ходьбе до 10-12-ти летнего возраста, после чего пользуются инвалидной коляской. Гибель больных наступает от сердечной недостаточности или от интеркуррентных инфекций.

Выделяют ранние и поздние симптомы МДД

| Ранние симптомы | Поздние симптомы |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • затруднение при подъеме и поворотах головы • к 16-18 месяцам ребенок самостоятельно не ходит • трудности при ходьбе, беге или подъеме по ступенькам • задержка речевого развития, когнитивных навыков • ложная гипертрофия икроножных | <ul style="list-style-type: none"> • встает с корточек с приемами Говерса (необходима помощь при подъеме с пола) • ходит широко расставляя ноги (походка на широкой базе) • ходит на цыпочках или вразвалку • изменение осанки (кифоз, сколиоз, гиперлордоз) |

| | |
|------|--|
| мышц | |
|------|--|

Наследование

X-сцепленный рецессивный, т.е. им страдают почти исключительно мальчики, женщины же с поврежденным геном в одной из X-хромосом являются носительницами МДД. Но в редких случаях миодистрофией Дюшенна могут болеть и девочки. Причинами этого могут быть преимущественная инактивация X-хромосомы с нормальным аллелем у гетерозиготных носительниц мутантного гена дистрофина, X-аутосомная транслокация, затрагивающая этот ген, гемизиготность по мутантному аллелю и наличие фенкопий (заболеваний, связанных с нарушением других белков, входящих в дистрофин-гликопротеиновый комплекс). Приблизительно в 2/3 случаев сын получает хромосому с повреждением от матери-носительницы, в остальных случаях заболевание возникает в результате мутации *de novo* в половых клетках матери или отца, либо в предшественниках этих клеток. Приблизительно 30% всех случаев заболевания связаны с возникновением свежих мутаций в гене дистрофина, а остальные 70% обусловлены носительством матерью пробанда патологической мутации в одной из X хромосом. Считается, что 6-7% всех спорадических случаев заболевания являются следствием гонадного мозаицизма - существования в яичниках женщины нескольких генераций ооцитов с нормальными и мутантными аллелями гена дистрофина.

Как устанавливают диагноз

Врачи на основании клинических симптомов могут заподозрить болезнь. Затем проводятся лабораторные тесты и инструментальное исследование. При подозрении на дистрофию Дюшенна чаще всего первым исследованием является анализ крови с целью выяснения уровня КК. У больных МДД уровень КК в 10–100 раз превышает норму. При повышенном уровне КК рекомендуется провести тесты, направленные на поиск изменений в ДНК (генетических мутаций), характерных для МДД. На данном этапе требуется помощь генетиков. С ними также можно будет обсудить результаты тестирования, как они могут повлиять на вашего ребенка и, возможно, на других членов семьи.

Лечение

Лечение МДД базируется на мультидисциплинарном подходе с участием специалистов разных специальностей, с обязательным участием членов семьи и врача-координатора.

Терапия глюкокортикоидами (ГК) замедляет развитие слабости мышц, снижает риск ортопедических осложнений, стабилизирует функцию дыхательной и сердечно-сосудистых систем.

Длительное применение ГКС приводит к:

- увеличению времени сохранности функций верхних конечностей и способности самостоятельно передвигаться
- более длительному сохранению дыхательной функции
- снижению числа хирургических вмешательств для коррекции сколиоза

Прекращать терапию ГКС нельзя резко, следует постепенно снижать дозу

Эффект терапии во многом зависит от того когда было начато лечение. Если процесс в мышечной ткани дошел до определенной стадии восстановить утраченную функцию мышце невозможно.

Медико-генетическая консультация

Семьям очень важно посетить врача генетика. У врача генетика можно узнать риск рождения больного МДД ребенка в данной семье, пройти обследование родственникам если это необходимо. Обсудить пренатальную и преимплантационную диагностику.

Пренатальная диагностика проводится на 9-11 неделях беременности. В материале который называется ворсины хориона (то из чего в последующем формируется плацента) определяют активность фермента и проводят тестирование для выявления мутаций в гене *DMD*. На основании проведенного анализа делают вывод болен плод или здоров. Современные технологии позволяют проводить и преимплантационную диагностику. Оплодотворение проводится в пробирке, затем отбирают только те оплодотворенные эмбрионы на стадии нескольких бластомеров, в которых нет семейной мутации и их имплантируют в организм матери. При данной процедуре есть свои риски, которые может разъяснить врач генетик.

МДД входит в перечень орфанных заболеваний.

Помощь семье

Не забывайте - от семьи зависит успех лечения не в меньшей степени, чем от врача. Нужно соблюдать рекомендации, ни при каких условиях не терять надежду. И даже если вы не победите болезнь полностью, изменить жизнь к лучшему, сделать родного вам человека счастливым в ваших силах.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шаблон включения клинических шкал оценки, вопросников и других оценочных инструментов состояния пациента

Название на русском языке:

Оригинальное название (если есть):

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить): _____

Назначение:

Содержание (шаблон):

Ключ (интерпретация):

Пояснения

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

Приложение Г3. Выполнение двигательных тестов при МДД

| Предъявляемое задание | Выполняет без труда | Выполняет с трудом | Не может выполнить |
|---|---------------------|--------------------|--------------------|
| Поднять руки над головой | | | |
| Принять вертикальное положение из положения наклонившись вперед | | | |
| Встать с низкого стула | | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Встать без помощи рук из положения лежа на спине | | | |
| Подпрыгнуть на месте | | | |
| Ходьба вверх/вниз по лестнице | | | |
| Поднять ноги в положении лежа | | | |
| Подняться с корточек | | | |

Приложение Г4. Основные заболевания для дифференциального диагноза МДД

| Тип нарушения | Диагноз | Основные схожие симптомы |
|----------------------------------|---|---|
| Воспалительная миопатия | Полимиозит Миозит | Постепенно развивающаяся слабость мышц, повышение КК |
| Врожденные миопатии | Немалиновая миопатия Болезнь центрального стержня и мультистержевая миопатии Центронуклеарная миопатия Миопатия с гиалиновыми тельцами Прочие врожденные миопатии | Мышечная слабость, гипотония при нормальном или умеренно повышенном уровне КК, наличии скелетных нарушений |
| Метаболические миопатии | Гликогенозы III, IV V и VII типов Митохондриальные миопатии Жировые миопатии | Гипотония, гепатомегалия у детей, слабость мышц, утомляемость, слабость мышц, снижение устойчивости к нагрузкам, повышение КК |
| Болезни мотонейрона | Спинальные мышечные атрофии, тип I и III Бульбоспинальная амиотрофия (болезнь Кеннеди) Боковой амиотрофический склероз | Слабость мышц, нарушение дыхания, атрофия мышц, возможно повышение КК |
| Болезни нервно-мышечной передачи | Миастения гравис Врожденные миастенические синдромы Синдром Ламберта-Итона | Нарушения дыхания, слабость мышц, утомляемость |
| Асимптомное повышение КК | Вторичная миопатия, включая лекарственную | Повышение КК |

Приложение Г5. Мониторинг пациента с МДД

| | На момент постановки диагноза | Каждые 6 мес | Каждые 12 мес | Каждые 24 мес | По потребности |
|--|-------------------------------|--------------|---------------|---------------|----------------|
| Консультация невролога с оценкой неврологического статуса, моторных и когнитивных функций | x | x | | x | |
| Консультация реабилитолога/физического терапевта с оценкой моторных функций и объема движений | x | x | | | |
| Измерение линейного роста, веса | x | x | | | |
| Оценка полового созревания по шкале Теннера у пациентов старше 9 лет | x | x | | | |
| Консультация эндокринолога в случае выявления признаков эндокринной патологии | x | x | | | |
| Исследование уровня сывороточного кальция, фосфора, магния, калия, кальция, 25-гидроксид-витамина D ₃ | x | | x | | |
| Рентгенография бокового и поясничного отделов позвоночника | x | | x* | x** | |
| Оценка МПКТ методом денситометрии | x | | x | | |
| Консультация гастроэнтеролога и диетолога/нутрициолога в случае выявления признаков патологии ЖКТ | x | x | | | |
| Начиная с ранней неамбулаторной стадии, оценка ФВД методом спирометрии, определение сатурации O ₂ , определение парциального давления CO ₂ | x | x | | | |
| Начиная с ранней амбулаторной стадии, измерение ФЖЕЛ, ПОС _{выд} | x | | x | | |
| Консультация пульмонолога, начиная с поздней амбулаторной стадии | x | | x | | |
| Консультация пульмонолога, начиная с ранней неамбулаторной стадии | x | x | | | |
| Консультация кардиолога | x | | x | | |
| ЭКГ | x | | x | | |
| ЭхоКГ или МРТ сердца | x | | x | | |
| Консультация клинического психолога | x | | x | | |
| Консультация логопеда | | | | | x |
| Консультация ортопеда | | | | | x |
| Консультация офтальмолога и оценка остроты зрения | | | | | x |

| | | | | | |
|--|---|--|--|--|---|
| Консультация психиатра | | | | | X |
| Консультация оториноларинголога с проведением аудиометрии | | | | | X |
| Консультация инфекциониста | | | | | X |
| Биохимическое исследование крови (КФК, ЛДГ, АЛТ, АСТ, ГГТП, КФК-МВ, липидные фракции, общий белок, белковые фракции) | X | | | | X |
| Общий анализ крови | X | | | | X |
| Общий анализ мочи | X | | | | X |
| МРТ таргетных мышц | X | | | | X |

*- при применении пациентом ГКС

** - при отсутствии терапии ГКС

Для мониторинга состояния пациентов, находящихся на патогенетической терапии, рекомендовано их наблюдение не реже одного раза в год в специализированных центрах, в которых может быть оказан объем медицинской помощи в соответствии с данными клиническими рекомендациями [ссылки]

Приложение Г6. Методы оценки состояния нейромышечной системы при мышечной дистрофии Дюшенна

| Показатели | Метод | Цель исследования | Больные, способные к самостоятельному передвижению | Больные, не способные к самостоятельному передвижению |
|--------------------------|-------------------------------------|--|---|--|
| Исследование силы | Мануальное исследование мышц | Выявить отклонения от ожидаемого клинического течения, отследить прогрессирование болезни и прогнозировать утрату функций, оценить эффективность терапии, выявить ассиметрию мышечной | Определить силу нижних конечностей с помощью мануального исследования каждые 6 месяцев | Ранних стадиях: определять силу верхних и нижних конечностей каждые 6 месяцев. На поздних стадиях: ценность |

| | | | | |
|------------------------|---|---|--|---|
| | | силы | | данного исследования не ясна |
| Объем движений | Гониометрия | Начальная цель: выявить развивающееся снижение мышечной экстензии и наличие суставных контрактур, которые могут способствовать/приводить к функциональному ухудшению или нарушениям опорно-двигательного аппарата или кожным проблемам. Выявить необходимость дополнительного/альтернативного медикаментозного/хирургического вмешательства (применение ортезов, шинирование, использование устройств для вертикализации, удлинении илиотибиального тракта) | Нижние конечности: бедренные, коленные, голеностопные суставы, илиотибиальный тракт, подколенные сухожилия, икроножная мышца | Нижние конечности: бедренные, коленные, голеностопные суставы, илиотибиальный тракт, подколенные сухожилия, икроножная мышца. Верхние конечности: локтевой сустав, запястье, длинные сгибатели пальцев |
| Временные тесты | Выполнение с учетом времени стандартизированных заданий для проверки различных функций | Легкие в применении информативные показатели повседневного функционального состояния; чувствительны к изменению состояния | Время прохождения за 10 мин, время выполнения приема Говерса, время подъема на 4 ступеньки, тест бти минутной | Время, на одевание рубашки, может быть информативным показателем на ранних этапах стадии неспособности |

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| | | | <p>ходьбы. Время, на одевание рубашки, может быть информативным показателем на поздних этапах стадии самостоятельного передвижения.</p> | <p>самостоятельного передвижения. Временные тесты не применимы на поздних этапах стадии неспособности и самостоятельного передвижения.</p> |
| <p>По вседневная деятельность</p> | <p>Оценка ограничений в повседневной деятельности дома, в школе и общественных местах</p> | <p>Информативно для выявления точек приложения помощи, адаптации и доступа к контролируемой окружающей среде</p> | <p>Частота падений, мониторинг количества шагов, навыки самообслуживания, письма и работы за компьютером. Дееспособность в школе и общественных местах</p> | <p>Навык и самообслуживания, письма и управления ручным или электрическим креслом-каталкой. Дееспособность в школе и общественных местах</p> |
| <p>Ш калы двигательных функций</p> | <p>Оценка двигательных функций отдельных областей с получением объединенной оценки</p> | <p>Позволяет осуществить мониторинг прогрессирования болезни и эффективность проводимого лечения</p> | <p>Шкала оценки функций нижних конечностей Vignos, шкала оценки функции к самостоятельному передвижению</p> | <p>Шкала оценки функционального рейтинга верхних конечностей по Broke, шкала измерения двигательной функции</p> |

| | | | | |
|--|--|--|---------------------|--|
| | | | ю North Star | |
|--|--|--|---------------------|--|

ссылка

Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management Katharine Bushby, Richard Finkel, David J. Birnkrant, Laura E. Case, Paula R. Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin; DMD Care Considerations Working Group*

Приложение Г7. 6MWT – тест 6-минутной ходьбы

6MWT – тест 6-минутной ходьбы (6 minutes walking test, 6MWT)

Название на русском языке: тест 6-минутной ходьбы

Оригинальное название (если есть): The six minute walking test (6MWT)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Laboratories, A. T. S. C. o. P. S. f. C. P. F. (2002). "ATS statement: guidelines for the six-minute walk test." Am J Respir Crit Care Med 166(1): 111-117.

Тип (подчеркнуть):

шкала оценки

индекс

вопросник

другое

Назначение: определение выносливости пациентов с целью оценки эффективности терапии

Содержание (шаблон): В тесте оценивается дистанция в метрах, пройденная пациентом за 6 минут без вынужденных остановок.

Ключ (интерпретация): проводится сравнение с результатами теста, проведенного ранее (до начала терапии, на фоне терапии и тд)

Следует помнить, что для данного теста имеются следующие абсолютные противопоказания: нестабильная стенокардия напряжения и инфаркт миокарда, давностью до 1 месяца. Относительными противопоказаниями являются: ЧСС выше 120/мин в покое, систолическое АД >180 мм.рт.ст. и диастолическое АД > 100 мм.рт.ст. Стабильная стенокардия не является абсолютным противопоказанием для проведения теста, однако его следует проводить с осторожностью, на фоне приема антиангинальных препаратов по показаниям.

Если пациент находится на постоянной кислородной поддержке, скорость подачи кислорода при проведении теста должна сохраняться в соответствии с предписанием врача, назначившего и контролирующего терапию.

Проведение теста необходимо немедленно прекратить в случае появления:

1) Боли в груди;

2) Непереносимой одышки;

- 3) Крампи в ногах;
- 4) Резкой неустойчивости и пошатывания при ходьбе;
- 5) Чрезмерного потоотделения;
- 6) Резкого изменения цвета кожных покровов (бледности).

6MWT проводится в помещении, хорошо знакомом пациенту, имеющем достаточно длинный коридор с твердым покрытием. Длина проходимого пути должна составлять не менее 30 метров с разметкой каждые 3 метра, а также точками поворотов/разворотов.

Пациент получает инструкцию о необходимости идти с максимально возможной скоростью (но не бежать) в течение 6 минут.

В тесте оценивается дистанция в метрах, пройденная пациентом за 6 минут без вынужденных остановок.

Приложение Г8. Тест на время: подъем на 4 ступени

Проведение теста не требует сложного оборудования, и её можно проводить как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Необходимое оборудование: часы с секундной стрелкой, лестница

При проведении теста больному ставится подняться на 4 ступени по лестнице, после чего время затраченное на поднятие по ступеням регистрируется.

Приложение Г9. Тест на время: спуск на 4 ступени

Проведение теста не требует сложного оборудования, и её можно проводить как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Необходимое оборудование: часы с секундной стрелкой, лестница

При проведении теста больному ставится спуститься на 4 ступени по лестнице, после чего время затраченное на спуск по ступеням регистрируется.

Приложение Г10. Гониометрия

Начальная цель: выявить развивающееся снижение мышечной экстензии и наличие суставных контрактур, которые могут способствовать/приводить к функциональному ухудшению или к нарушениям опорно-двигательного аппарата или кожным проблемам. Выявить необходимость дополнительного/альтернативного медикаментозного/хирургического вмешательства (то есть применения ортезов, шинирования, использования устройств для вертикализации, удлинения или тиббиального тракта)