

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.010>
УДК 616.71-007.234-06:616.832-009.54-053.2



Галашевская А.А. ✉, Почкайло А.С., Водянова О.В.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Остеопороз у детей с мышечной дистрофией Дюшенна: современное состояние проблемы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Галашевская А.А. – концепция и дизайн, сбор и анализ научного материала, написание текста, окончательное редактирование; Почкайло А.С. – концепция и дизайн, анализ научного материала, окончательное редактирование; Водянова О.В. – анализ научного материала, окончательное редактирование.

Для цитирования: Галашевская А.А., Почкайло А.С., Водянова О.В. Остеопороз у детей с мышечной дистрофией Дюшенна: современное состояние проблемы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(2):303–319. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.010>

Подана: 13.03.2024

Принята: 13.05.2024

Контакты: ag.minsk.by@gmail.com

Резюме

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – наследственное X-сцепленное рецессивное нервно-мышечное заболевание, клинически проявляющееся у мальчиков и характеризующееся прогрессирующей мышечной слабостью, ранней утратой способности к самостоятельному передвижению, костно-суставными деформациями, развитием кардиомиопатии, сердечной и дыхательной недостаточности. В настоящее время основным методом лечения МДД являются глюкокортикостероиды (ГКС) системного действия, позволяющие замедлить прогрессирование заболевания и продлить жизнь пациентам. Однако длительное применение ГКС в сочетании с прогрессирующей миопатией и содружественно нарастающей иммобилизацией оказывает негативное влияние на состояние костной ткани вплоть до развития остеопороза. Целью данного обзора является обобщение и систематизация имеющихся на сегодняшний день данных об эпидемиологии, факторах риска, подходах к диагностике, лечению и профилактике остеопороза у детей с МДД. Особое внимание уделяется раннему выявлению ключевого проявления ГКС-остеопороза – переломов позвонков.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, остеопороз, глюкокортикостероиды, переломы позвонков, минеральная плотность костной ткани, бисфосфонаты

Ala A. Halasheuskaya ✉, Aliaksei S. Pachkaila, Volga V. Vadzianava
Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian
State Medical University, Minsk, Belarus

Osteoporosis in Children with Duchenne Muscular Dystrophy: Current State of the Problem

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Ala A. Halasheuskaya – concept and design, collection and analysis of scientific material, text writing, final editing; Aliaksei S. Pachkaila – concept and design, analysis of scientific material, final editing; Volga V. Vadzianava – analysis of scientific material, final editing.

For citation: Halasheuskaya A., Pachkaila A., Vadzianava V. Osteoporosis in Children with Duchenne Muscular Dystrophy: Current State of the Problem. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(2):303–319. <https://doi.org/10.34883/Pl.2024.12.2.010>

Submitted: 13.03.2024

Accepted: 13.05.2024

Contacts: ag.minsk.by@gmail.com

Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a hereditary X-linked recessive neuromuscular disease, clinically manifested in boys and characterized by progressive muscle weakness, early loss of the ability to move independently, osteoarticular deformities, development of cardiomyopathy, as well as cardiac and respiratory failure. Currently, the main treatment method for DMD is systemic glucocorticosteroids (GCS) therapy allowing delaying the disease progression and prolonging patients' lives. Yet prolonged GCS use in combination with progressive myopathy and concomitantly increasing immobilization negatively affects the bone tissue condition up to osteoporosis formation. The purpose of this review is to summarize and systematize currently available data on the epidemiology, risk factors, and approaches to diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis in children with DMD. A particular attention is paid to early detection of the key manifestation of GCS-induced osteoporosis, namely vertebral fractures.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, osteoporosis, glucocorticosteroids, vertebral fractures, bone mineral density, bisphosphonates

■ ВВЕДЕНИЕ

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – это прогрессирующее X-сцепленное рецессивное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутациями в гене дистрофина, которые приводят к отсутствию или недостаточности функционального белка дистрофина, обеспечивающего прочность, стабильность и функциональность миофибрилл. Отсутствие или дисфункция дистрофина в первую очередь влияет на скелетные мышцы и миокард, вызывая прогрессирующее повреждение и атрофию мышц, что ведет к мышечной слабости, постепенной утрате способности к самостоятельному передвижению, дыхательной недостаточности и кардиомиопатии [1]. МДД из-за рецессивного типа наследования манифестирует клиническими проявлениями преимущественно у мальчиков, в то время как девочки являются бессимптомными носителями. Тем не менее в редких случаях у женщин-носительниц также могут

проявляться легкие симптомы заболевания [2]. По литературным данным, заболеваемость МДД оценивается как 1 : 3500–6000 новорожденных мальчиков [3]. Клинически выделяют две формы дистрофин-ассоциированных мышечных дистрофий: мышечная дистрофия Беккера (МДБ, OMIM: 300376) и МДД (OMIM: 310200). 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 [3, 4]. МДД – наиболее тяжелая форма заболевания с манифестацией в возрасте 2–5 лет и прогрессирующим злокачественным течением [3, 4]. К сожалению, МДД является не только одной из наиболее тяжелых форм наследственных мышечных дистрофий, но и наиболее частым наследственным нервно-мышечным заболеванием. При естественном течении заболевания пациенты, как правило, к 12 годам теряют способность к самостоятельному передвижению, а летальный исход наступает в результате сердечной или дыхательной недостаточности в конце второго или третьего десятилетия жизни [5]. Однако следует отметить, что в последние годы прогноз в отношении ожидаемой продолжительности жизни при МДД значительно улучшился благодаря достижениям в стандартах оказания медицинской помощи, включая применение глюкокортикостероидов (ГКС) системного действия, что позволило изменить естественное течение заболевания, улучшить продолжительность и качество жизни пациентов [1, 3, 6, 7]. При современных стандартах лечения многие пациенты с МДД могут дожить до четвертого десятилетия жизни [8].

В настоящее время ГКС системного действия являются «золотым стандартом» лечения пациентов с МДД. В многочисленных исследованиях показана способность ГКС замедлять прогрессирование заболевания за счет продления периода самостоятельного передвижения, сохранения силы мышц, функциональной возможности верхних конечностей, поддержания кардиореспираторной функции, снижения риска развития тяжелого сколиоза [1, 3, 4, 9]. Однако до сих пор существует неопределенность относительно оптимального режима дозирования ГКС, что привело к вариабельности в их назначении. ГКС обычно назначают, когда пациент достигает «фазы плато» двигательных навыков, не дожидаясь начала угасания моторных функций (обычно в возрасте от 4 до 6 лет) [3, 4, 9]. Наиболее часто рекомендуемая схема ГКС-терапии включает ежедневный прием преднизолона (0,75 мг/кг/сут) или дефлазакурта (0,9 мг/кг/сут) [1, 9]. При утрате пациентом способности к самостоятельному передвижению (неамбулаторная стадия заболевания) доза ГКС уменьшается [3, 4]. В случае непереносимости ежедневной ГКС-терапии или с целью снижения выраженности нежелательных реакций возможен перевод ребенка на интермиттирующие схемы лечения (через день, по выходным, 10 дней прием / 10 дней перерыв) [3, 4, 9]. Пациенты с МДД нуждаются в длительном (в течение многих лет) приеме ГКС, что в противовес их положительному влиянию на течение основного заболевания нередко приводит к развитию различных нежелательных реакций. Наиболее частыми нежелательными реакциями ГКС-терапии, включая те, которые вызывают наибольшее беспокойство у пациентов и их семей, являются переломы вследствие остеопороза, линейная задержка или остановка роста, а также задержка полового созревания [5]. Важно подчеркнуть, что на сегодняшний день ГКС-терапия является основным методом лечения МДД, позволившим изменить естественное течение заболевания и увеличить продолжительность жизни пациентов. Вместе с тем

с увеличением ожидаемой продолжительности жизни и ранним назначением ГКС становится все более актуальным изучение долгосрочных нежелательных реакций ГКС, включая развитие ГКС-остеопороза [6].

Целью данного обзора является обобщение и систематизация имеющихся на сегодняшний день данных об эпидемиологии, факторах риска, подходах к диагностике, лечению и профилактике остеопороза у детей с МДД.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

Остеопороз представляет собой метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме, т. е. произошедших спонтанно или при падении с высоты собственного роста человека [10]. По литературным данным, у 20–60% мальчиков с МДД наблюдаются низкотравматические переломы конечностей (обычно дистального отдела бедренной кости, большеберцовой или малоберцовой костей), а у 30% развиваются симптоматические переломы позвонков [6]. Вместе с тем истинная распространенность переломов позвонков может быть выше, поскольку они часто протекают бессимптомно (особенно на ранних стадиях развития) и при отсутствии регулярного мониторинга посредством выполнения рентгенографии позвоночника остаются недиагностированными [6, 11, 12]. Переломы позвонков при МДД могут возникать уже через 6 месяцев после начала приема ГКС (в среднем через 2–3 года). При этом в детской популяции чаще всего переломы позвонков локализуются в среднегрудном и верхнепоясничном отделах позвоночника. Для МДД специфичны также переломы поясничного отдела позвоночника, что, по-видимому, связано с развитием характерного для этого заболевания поясничного гиперлордоза [5].

В последние годы опубликован ряд исследований по изучению эпидемиологии остеопоротических переломов и влияния различных факторов риска на развитие остеопороза при МДД, включая применение различных схем ГКС-терапии. В исследовании W.M. King и соавт. [13] показано, что у мальчиков с МДД, получающих длительное лечение ГКС, значительно снижается риск развития сколиоза и увеличивает способность к самостоятельному передвижению более чем на 3 года, однако эти пациенты подвержены повышенному риску переломов позвонков и нижних конечностей по сравнению с мальчиками, не получавшими ГКС-терапию. Компрессионные переломы позвонков обнаружены у 32% пациентов из группы, получавшей лечение ГКС, в то время как среди пациентов, не принимавших ГКС, не было выявлено переломов позвонков. Более того, у пациентов, которые принимали стероиды, в 2,6 раза чаще встречались переломы длинных костей конечностей.

При изучении различных режимов дозирования ГКС N.J. Crabtree и соавт. [14] обнаружили, что мальчики с МДД, принимавшие ГКС ежедневно, как правило, дольше находились в подвижном состоянии, но у них чаще наблюдались переломы позвонков, а также отмечалось более выраженное ожирение и значимое замедление роста. Напротив, у мальчиков, получавших ГКС в прерывистом режиме (10 дней прием / 10 дней перерыв), было меньше переломов, однако у них отмечалась тенденция к более ранней утрате способности к самостоятельному передвижению.

Особый интерес представляют результаты крупного исследования S. Joseph и соавт. [15], в котором были проанализированы данные о 832 мальчиках с МДД. Исследование показало, что у мальчиков с МДД общая частота переломов в 4 раза выше, чем у здоровых мальчиков, а самый высокий уровень переломов и наибольшая степень задержки линейного роста наблюдались на фоне ежедневного приема дефлазакорта [15]. Ранее считалось, что дефлазакорт оказывает меньшее неблагоприятное воздействие на минеральную плотность кости (МПК) в сравнении с преднизолоном или метилпреднизолоном [6].

В ретроспективном исследовании C. Tian и соавт. [16], которое включало 408 детей с МДД, получавших ГКС, установлено, что распространенность переломов прогрессивно увеличивается с возрастом по мере ухудшения двигательной функции. Общая распространенность переломов в возрасте 5, 10 и 18 лет составила 16,5%, 37,4% и 83,3%, а распространенность переломов позвонков в том же возрасте составила 4,4%, 19,1% и 58,3% соответственно. Частота выявления низкой МПК (Z-критерий МПК $\leq -2,0$ SD) также увеличивалась с возрастом и варьировала в зависимости от региона исследования.

Важно обратить внимание на клинические последствия и осложнения переломов. Так, переломы позвонков при отсутствии лечения остеопороза могут привести к возникновению хронической боли в спине и деформации позвоночника. Кроме того, учитывая прогрессирующий характер миопатии, повышается риск последующих переломов в сочетании с отсутствием возможности спонтанного разрешения остеопороза. Переломы длинных костей нижних конечностей могут вызвать необратимую преждевременную потерю способности передвигаться [5, 6, 12]. В редких случаях переломы длинных костей могут привести к летальному исходу из-за развития синдрома жировой эмболии – осложнение, которое часто не диагностируется после переломов и проявляется нарушением сознания, дыхательной недостаточностью и кожными высыпаниями [17, 18].

■ ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПОРОЗА ПРИ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

Ведущими факторами риска развития остеопороза при МДД являются прогрессирующая миопатия, приводящая к снижению мобильности пациента (вплоть до полной его обездвиженности), и длительная высокодозная ГКС-терапия [11, 12]. По мере прогрессирования заболевания мышечная слабость может приводить к частым падениям, которые увеличивают и без того высокий риск переломов. Недостаточное потребление кальция и дефицит витамина D относятся к дополнительным факторам риска нарушений костной минерализации.

Несколько патофизиологических механизмов могут способствовать ухудшению состояния костной ткани у пациентов с МДД [19]:

- прогрессирующая мышечная слабость;
- эффекты цитокинов, высвобождаемых в результате воспалительной реакции в мышцах при дефиците дистрофина;
- активация остеокластогенеза за счет изменения мышечного метаболизма;
- нежелательные реакции при применении ГКС;
- влияние иммобилизации на гомеостаз кальция в костной ткани;
- дефицит витамина D.

ГКС оказывают разнообразное прямое и опосредованное воздействие на минерализацию костной ткани. Прямое влияние связано с непосредственным воздействием ГКС на клетки костной ткани: остеобласты, остеоциты, остеокласты. На фоне приема ГКС потеря костной массы происходит в две фазы [20, 21]:

- быстрая (ранняя) фаза – связана с повышенной резорбцией кости за счет стимуляции остеокластогенеза и повышения активности остеокластов (ранний транзиторный эффект); происходит в первые месяцы лечения ГКС;
- медленная (поздняя) фаза – обусловлена снижением костеобразования за счет подавления остеобластогенеза, ингибирования дифференцировки и функциональной активности остеобластов, а также стимуляции апоптоза остеобластов и остеоцитов (долговременный эффект). Эти эффекты ГКС на остеобласты и остеоциты могут быть причиной непропорциональной потери прочности костей по сравнению с костной массой, в результате чего переломы могут возникать даже при нормальном уровне МПК. ГКС прежде всего поражают трабекулярную кость, что приводит к повышенному риску остеопоротических переломов тел позвонков. Необходимо добавить, что при длительном приеме ГКС преимущественно наблюдается подавление костеобразования, в отличие, например, от таких состояний, как гиперпаратиреоз или постменопаузальный остеопороз, при которых доминирует резорбция кости [21].

Опосредованное влияние ГКС на костную ткань обусловлено снижением кишечной абсорбции кальция и увеличением его почечной экскреции; ускорением катаболизма 25-гидроксивитамина D [11]; нарушением секреции и активности гормонов, регулирующих костный обмен, прежде всего гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1 и половых гормонов [21].

Негативные эффекты ГКС-терапии на костную систему особенно выражены у детей в период роста. ГКС воздействуют на пластинку роста костей, нарушая процессы формирования костной ткани и приводя к подавлению роста костей в длину, тем самым вызывая замедление линейного роста ребенка [14]. Степень задержки роста у мальчиков с МДД значительно варьирует и зависит от продолжительности приема ГКС, режима дозирования (ежедневно или прерывисто) и конкретного лекарственного препарата (преднизолон или дефлазакорт) [5, 14]. Кроме того, у большинства подростков с МДД на фоне ежедневного приема высоких доз ГКС наблюдается задержка полового созревания, что также оказывает негативное влияние на прочность костей [5].

Исследование K. Phung и соавт. [22] показало, что пациенты с МДД, имеющие переломы позвонков, были ниже ростом, имели в анамнезе более длительный прием ГКС, большее отставание костного возраста и более низкие показатели МПК поясничного отдела позвоночника. В другом исследовании N.J. Crabtree и соавт. [23] было обнаружено, что у мальчиков с МДД при утрате способности к самостоятельному передвижению происходит более быстрая потеря костной массы, особенно в дистальной части большеберцовой кости, по сравнению с мальчиками с МДД, которые продолжают передвигаться, несмотря на одинаковое воздействие на них ГКС. Результаты данных исследований могут быть использованы для выявления пациентов с МДД, которые находятся в группе с более высоким риском развития остеопороза и нуждаются в усилении профилактических и лечебных мероприятий.

■ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

Поскольку назначение ГКС становится все более распространенным компонентом лечения МДД, внимание к ранней профилактике, диагностике и лечению остеопороза является важным компонентом мультидисциплинарной помощи пациентам с МДД. Международной группой экспертов по ведению пациентов с МДД в 2010 г. были разработаны и опубликованы первые международные минимальные стандарты медицинской помощи при МДД [24, 25], которые в 2018 г. были обновлены и дополнены [1, 6, 7]. В обновленном руководстве основным изменением в принятии клинических решений в отношении костного здоровья в сравнении с прежней версией является приоритет выявления переломов позвонков перед оценкой МПК (ранее рекомендовалось проводить визуализацию позвоночника только при наличии кифоза или болей в спине). Современный подход сфокусирован на диагностике и лечении самых ранних переломов, включая переломы позвонков, с целью предотвращения последующих переломов, так как пациенты с МДД, учитывая прогрессирующий характер заболевания и длительную ГКС-терапию, имеют ограниченный потенциал спонтанного выздоровления от остеопороза [6].

Согласно обновленным международным рекомендациям в ведении ребенка с МДД с акцентом на состоянии костной ткани выделяют 3 этапа [6]:

- мониторинг состояния костной ткани и диагностика остеопороза;
- лечение остеопороза: фаза стабилизации;
- лечение остеопороза: поддерживающая фаза.

Мониторинг состояния костной ткани и диагностика остеопороза

Цель данного этапа – выявление остеопороза на ранней, а не на поздней стадии заболевания, что позволяет активизировать стратегии, предотвращающие его прогрессирование [6, 26]. Мониторинг рекомендовано начать во время постановки диагноза МДД или по крайней мере не позднее начала применения ГКС. Основные рекомендации по мониторингу состояния костной ткани и диагностике остеопороза изложены в табл. 1 [6].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) является наиболее широко используемым методом оценки МПК как у взрослых, так и у детей [27, 28]. Следует подчеркнуть, что диагноз «остеопороз» у детей не может быть установлен только на основании результатов денситометрического исследования. Согласно Официальным педиатрическим позициям Международного общества клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) [29], для верификации остеопороза также требуется наличие клинически значимого анамнеза переломов.

В соответствии с положениями ISCD, современное определение остеопороза у детей включает один из критериев [29]:

- выявление одного или более компрессионного перелома позвонков при отсутствии локального патологического процесса или высокоэнергетической травмы (независимо от показателей МПК);
- наличие клинически значимого анамнеза переломов в сочетании с низкой МПК (Z-критерий МПК $\leq -2,0$ SD). При этом клинически значимым анамнезом переломов принято считать два и более перелома длинных костей в возрасте до 10 лет или три и более перелома длинных костей в возрасте до 19 лет.

Таблица 1
Рекомендации по мониторингу состояния костной ткани и диагностике остеопороза при МДД
Table 1
Recommendations for bone health monitoring and diagnostics of osteoporosis in DMD

Исследование	Частота проведения	Примечание
Наличие болей в спине	При каждом посещении	При наличии болей в спине показано проведение рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции
Анамнез переломов	При каждом посещении	При выявлении по крайней мере одного малотравматичного перелома позвонка или длинной кости следует направить к специалисту по остеопорозу для решения вопроса о назначении бисфосфонатов
Потребление кальция и витамина D	При первом посещении, далее – 1 раз в год	Если потребление кальция недостаточно, необходимо обеспечить соответствующее потребление с пищей и/или препаратами кальция
Уровень 25(OH)D в сыворотке крови	При первом посещении, далее – 1 раз в год	Цель: своевременное лечение дефицита/недостаточности витамина D
Биохимический анализ крови (кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, магний), паратиреоидный гормон	При первом посещении, далее – по медицинским показаниям	Рекомендовано исследование данных биохимических параметров крови при необходимости
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника	При первом посещении, далее – 1 раз в год	При снижении Z-критерия МПК на $\geq 0,5$ SD при двух последовательных измерениях, проведенных с интервалом ≥ 12 месяцев, показано проведение рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции
Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции	При первом посещении, далее на фоне приема ГКС – каждые 1–2 года, если не получает ГКС – каждые 2–3 года	При наличии по крайней мере одного клинически значимого перелома позвонка следует направить к специалисту по остеопорозу для решения вопроса о назначении бисфосфонатов

В настоящее время, несмотря на включение результата оценки МПК в определение детского остеопороза, ее роль остается дискуссионной. Безусловно, у ребенка с МДД выявление низкой МПК повышает вероятность развития остеопороза, однако снижение Z-показателей МПК может наблюдаться также в результате недостаточной скорости линейного роста и задержки полового созревания, нередко наблюдаемых на фоне приема ГКС [11, 26], поэтому при интерпретации результатов денситометрического исследования необходимо принимать во внимание не только пол и возраст ребенка, но также его рост, костный возраст и пубертатный статус. Вместе с тем, согласно положениям ISCD [29], наличие Z-критерия МПК более -2 SD не исключает возможной хрупкости костей скелета и повышенного риска перелома, что подчеркивает важность распознавания переломов позвонков, которые могут протекать бессимптомно или присутствовать даже при нормальной МПК. При МДД наличие хотя бы одного низкоэнергетического перелома длинной трубчатой кости, даже при Z-критерии МПК более $-2,0$ SD, может указывать на хрупкость костей, что ставит под сомнение использование порогового значения Z-критерия МПК для определения остеопороза у этой когорты пациентов [5, 6]. Низкоэнергетический

(малотравматичный) перелом бедренной кости обычно является очевидным индикатором хрупкости костей, но в условиях постоянного высокого риска даже одиночный перелом плечевой кости или большеберцовой кости может сигнализировать об остеопорозе [11]. Принимая во внимание высокий риск переломов при МДД, международный консорциум экспертов пришел к выводу о том, что у пациентов с МДД не следует дожидаться множественных переломов длинных костей к определенному возрасту, прежде чем диагностировать остеопороз. Выявление у ребенка с МДД одного малотравматичного перелома позвонка или перелома длинной кости может свидетельствовать о развитии остеопороза и необходимости рассмотрения вопроса о назначении бисфосфонатов (БФ) [6].

Тем не менее, несмотря на то что денситометрические показатели не являются приоритетными в диагностике остеопороза у детей с МДД, они по-прежнему остаются важным компонентом комплексной оценки состояния костной ткани и полезны для определения общей траектории изменения МПК при серийных измерениях в динамике [6], позволяя своевременно выявлять истинную потерю костной массы (потеря абсолютного содержания минералов в кости при снижении Z-критерия МПК) или неспособность наращивать костную массу с нормальной скоростью (снижение Z-критерия МПК) [26]. Кроме того, выявление снижения Z-критерия МПК в поясничном отделе позвоночника на $\geq 0,5$ SD при двух последовательных денситометрических измерениях, проведенных с периодичностью ≥ 12 месяцев, является показанием для визуализации позвоночника в боковой проекции (с целью раннего выявления бессимптомных переломов позвонков) [6]. Следует обратить внимание, что для наиболее точной оценки динамики МПК сканирование должно выполняться на одном и том же денситометре.

В соответствии с рекомендациями ISCD у большинства педиатрических пациентов наиболее предпочтительными участками скелета («регионами интереса») для проведения ДРА являются поясничный отдел позвоночника и все тело без учета костей черепа [29]. Однако в некоторых случаях из-за проблем с позиционированием ребенка (подвижность во время исследования, гиперкинезы, наличие контрактур и/или тяжелого сколиоза) сканирование в этих регионах бывает затруднено. В зависимости от клинической ситуации и при условии наличия адекватных референтных баз для детской популяции рекомендовано проведение денситометрического исследования альтернативных участков скелета, таких как проксимальный отдел бедренной кости, латерально-дистальный отдел бедренной кости и дистальный отдел предплечья (33% от протяженности лучевой кости) [29].

Следует подчеркнуть, что ключевым диагностическим признаком ГКС-osteoporosis, независимо от показателей МПК, являются переломы тел позвонков, которые нередко протекают бессимптомно, поэтому для раннего их выявления целесообразно проведение с определенной периодичностью рутинной визуализации позвоночника [6, 11, 26]. Учитывая, что произошедшие переломы позвонков являются предиктором новых переломов, даже если первоначальные переломы позвонков были легкими или бессимптомными, становится очевидным, что в условиях отсутствия регулярного скрининга и мониторинга переломы часто остаются нераспознанными, что может привести к необратимой деформации позвоночника [6, 26–28].

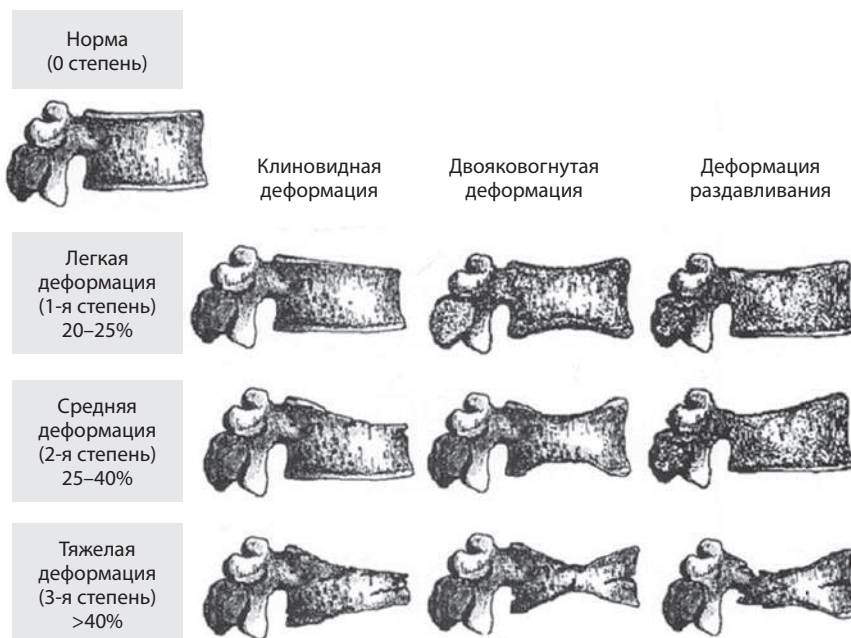
В клинической практике для выявления переломов позвонков применяются стандартная рентгенография, ДРА, магнитно-резонансная томография (МРТ)

и компьютерная томография (КТ). Различия между этими методами визуализации связаны с дозой облучения, доступностью, стоимостью и удобством для пациента. Наиболее распространенным методом визуализации позвонков является рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. Однако в последнее время все чаще для оценки состояния позвонков используется рентгеновская морфометрия в рамках рутинной ДРА. Современные модели костных денситометров оснащены дополнительной функцией быстрого получения изображения позвоночника (Vertebral Fracture Assessment – VFA, оценка переломов позвонков), позволяющей одномоментно визуализировать грудной и поясничный отделы позвоночника (Th4-L4). Возможность получения изображения одновременно с измерением МПК при значительно меньшей лучевой нагрузке, чем при рентгенографии позвоночника, и при меньших затратах делает VFA предпочтительным методом выявления переломов позвонков у детей, особенно у тех, кто в процессе динамического наблюдения нуждается в выполнении серийных рентгенограмм позвоночника [27, 30]. Следует отметить, что ни КТ, ни МРТ не показаны для рутинного наблюдения и диагностики остеопоротических переломов позвоночника у детей, однако они могут рассматриваться в качестве дополнительных методов при проведении дифференциальной диагностики [27, 28].

Согласно рекомендациям ISCD [29], для оценки переломов позвонков у детей рекомендовано использовать полуколичественный метод Genant, при котором тяжесть перелома определяется визуально по степени снижения высоты позвонка и его морфологических изменений (см. рисунок). Согласно классификации Н.К. Genant выделяют [31]:

- нормальный недеформированный позвонок (0 степень);
- легкую деформацию (перелом 1-й степени) – снижение высоты переднего, среднего и/или заднего отдела позвонка в диапазоне 20–25%, а площадь его поверхности уменьшается на 10–20%;
- умеренную деформацию (перелом 2-й степени) – снижение высоты любого отдела позвонка составляет 25–40%, а площадь тела позвонка уменьшается на 20–40%;
- тяжелую деформацию (перелом 3-й степени) – снижение высоты любого отдела позвонка и площади более чем на 40%.

На этапе мониторинга необходимо предпринять консервативные шаги для поддержания общего здоровья костей, включая оптимизацию потребления кальция и витамина D, поддержание физической активности, обсуждение стратегий предотвращения падений и других несчастных случаев, так как по мере прогрессирования заболевания пациенты с МДД склонны к падениям, особенно когда они начинают терять способность к самостоятельному передвижению, что увеличивает и без того высокий риск переломов [6, 7, 12]. В целях диагностики витамин D-дефицитных состояний, а также для решения вопроса о начале, дозировании, длительности, контроле безопасности и эффективности лечения препаратами витамина D является обязательным лабораторное определение общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Поддержание оптимального уровня витамина D (30–50 нг/мл) на протяжении всего жизненного цикла пациентов с МДД положительно влияет на течение заболевания и качество их жизни, в том числе предупреждая развитие остеопороза, особенно после начала приема ГКС [3, 4].



Полуколичественная визуальная оценка деформаций позвонков по Н.К. Genant
Semiquantitative visual grading of vertebral deformities according to the H.K. Genant

Лечение остеопороза: фаза стабилизации

Основные клинические цели лечения остеопороза при МДД заключаются в выявлении и лечении самых ранних признаков хрупкости костей, чтобы сохранить высоту тел позвонков, минимизировать боль в спине и предотвратить возникновение новых остеопоротических переломов [6, 32]. Важно отметить, что после перелома позвонка степень изменения формы его тела (восстановление нормальных размеров) является феноменом, который зависит от линейного роста ребенка и, следовательно, обусловлен как скоростью роста, так и потенциалом остаточного роста ребенка [5]. Очевидно, что пациенты с низкой скоростью роста имеют меньший потенциал для восстановления нормальных размеров тел позвонков, как и пациенты, которые начинают лечение с более тяжелым переломом и которые близки к достижению своего окончательного роста [12].

В детской популяции при выявлении переломов тел позвонков, оценивая необходимость лечения БФ или вероятность спонтанного выздоровления, рекомендовано учитывать три аспекта [27, 33]:

- степень тяжести поражения позвонков;
- потенциал остаточного роста ребенка;
- тяжесть текущих факторов риска остеопороза и вероятность их дальнейшего сохранения.

У мальчиков с МДД из-за негативного воздействия ГКС наблюдается замедление роста и даже его остановка, поэтому независимо от возраста они имеют меньший потенциал для спонтанного восстановления формы тел позвонков и, следовательно, при выявлении переломов позвонков нуждаются в лечении БФ [26, 28, 32]. Раннее лечение БФ при МДД имеет первостепенное значение для поддержания структурной целостности тел позвонков, поскольку вмешательство, которое начинается на более поздних стадиях, может оказаться неспособным предотвратить дальнейшую потерю высоты позвонков [5, 26].

Согласно современным международным рекомендациям (2018 г.) у мальчиков с МДД назначение БФ проводится при выявлении [6]:

- ≥ 1 низкотравматичного симптоматического перелома позвонка легкой, средней или тяжелой степени (1, 2, 3-я степени по Genant);
- ≥ 1 бессимптомного перелома позвонка умеренной или тяжелой степени (2-я, 3-я степени по Genant);
- ≥ 1 низкотравматичного перелома длинных костей.

Таким образом, БФ при МДД назначаются исключительно в качестве меры вторичной профилактики, т. е. применяются только после первого перелома. В то же время группа экспертов по несовершенному остеогенезу и детскому остеопорозу Испанского общества детской ревматологии рекомендует рассмотреть целесообразность проведения лечения БФ у пациентов без остеопороза (т. е. без переломов) при выявлении низкой МПК в раннем пубертатном периоде (Таннер 2) в следующих случаях [34]:

- при Z-критерии МПК $\leq -2,5$ SD (с траекторией снижения, подтвержденной как минимум в двух отдельных измерениях, проведенных с интервалом в один год), если у пациента сохраняются активные факторы риска развития остеопороза;
- при Z-критерии МПК ≤ -3 SD (с траекторией снижения, подтвержденной как минимум в двух отдельных измерениях, проведенных с интервалом в один год), если у пациента больше нет активных факторов риска развития остеопороза.

В последние годы Международная группа по лечению остеопороза при МДД также обсуждает возможность более раннего назначения БФ, включая случаи, когда у пациента обнаружены бессимптомные переломы позвонков 1-й степени по Genant или при выявлении потери высоты позвонков в динамике. Также рассматривается целесообразность проведения антирезорбтивной терапии до появления первых переломов у пациентов с МДД, которые имеют высокий риск переломов, например, у пациентов с клиническими признаками системного воздействия ГКС, такими как низкий рост, увеличение массы тела, отставание костного возраста, а также у пациентов с ограниченной мобильностью со снижением МПК из-за предстоящей потери способности к передвижению [35].

В педиатрической практике стандартом лечения остеопороза является назначение БФ для внутривенного введения (памидронат, золедроновая кислота, неридронат) [5, 26]. Исторически наиболее часто используемым БФ был внутривенный памидронат, однако в последние годы интерес вызывает золедроновая кислота из-за многочисленных показаний по ее применению у взрослых, включая ГКС-индуцированный остеопороз, более короткого времени инфузии и большей продолжительности действия по сравнению с другими БФ [26, 36]. Поскольку в большинстве стран мира применение БФ у детей осуществляется в режиме off-label,

ребенка с остеопоротическими (низкоэнергетическими) переломами для определения дальнейшей тактики его ведения и лечения рекомендовано направлять в специализированный центр к специалисту в области детского остеопороза. БФ должны назначаться врачами-специалистами, обладающими знаниями о соответствующих режимах дозирования, противопоказаниях, потенциальных нежелательных реакциях и способах их лечения, а также имеющими опыт применения этих препаратов у детей [5, 6, 12, 26, 28]. БФ при МДД применяются в стандартных опубликованных дозах [28, 34, 37].

Основными противопоказаниями для назначения БФ являются гипокальциемия и тяжелые нарушения функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации <35 мл/мин/1,73 м²). Однако у пациентов с МДД из-за снижения массы скелетных мышц измерение креатинина в сыворотке крови или моче не является достоверным показателем функции почек. В данной когорте пациентов для оценки функционального состояния почек перед внутривенным введением БФ предпочтительнее использовать измерение цистатина С, так как его уровень не зависит от мышечной массы [12, 38, 39].

Следует обратить внимание, что внутривенное введение БФ связано с определенным спектром нежелательных реакций, наиболее частой из которых является «реакция острой фазы», проявляющаяся гриппоподобными симптомами, такими как лихорадка, миалгии, артралгии, боли в костях, тошнота и рвота. Данные клинические симптомы обычно возникают на первое введение БФ и их длительность, как правило, не превышает 24 часа. Для купирования острофазовых реакций назначается симптоматическое лечение, включающее жаропонижающие, противовоспалительные и противорвотные препараты [26, 28, 34]. Как показывают исследования, фактором риска развития «реакции острой фазы» является низкий уровень витамина D в сыворотке крови, поэтому перед назначением БФ рекомендуется обеспечить оптимальный уровень 25(ОН)D (30–50 нг/мл) [40]. Следует отметить, что «реакция острой фазы» у пациентов, которые принимают ГКС в течение длительного времени (с возможным подавлением гипоталамо-надпочечниковой оси), может спровоцировать появление признаков и симптомов надпочечниковой недостаточности [26], что подчеркивает важность обсуждения вопроса о назначении дополнительных (стрессовых) доз ГКС – гидрокортизон в дозе 25 мг или 30–50 мг/м²/сут либо эквивалентный ГКС перорально (если пациент способен принимать препарат перорально) или внутривенно [41].

Транзиторная гипокальциемия также нередко возникает в первые несколько дней после внутривенного введения БФ и, как правило, протекает легко и бессимптомно [26]. Гипокальциемия ниже 1,9 ммоль/л и/или сопровождающаяся клиническими проявлениями требует коррекции препаратами кальция для парентерального введения [28]. Для профилактики гипокальциемии перед каждым введением БФ рекомендуется оценивать лабораторные показатели кальция и 25(ОН)D, при необходимости проводить коррекцию выявленных гипокальциемии и/или дефицита витамина D, а также рекомендуется принимать лекарственные препараты кальция в течение 10 дней до и после лечения БФ [26, 28].

Таким образом, в процессе лечения БФ с целью минимизации наиболее часто встречающихся нежелательных реакций необходимо регулярно контролировать и поддерживать оптимальный уровень витамина D и кальция [3, 26–28, 34, 36, 37]. Мониторинг других, более редко встречающихся нежелательных реакций также

Таблица 2
Рекомендации по мониторингу эффективности и безопасности лечения бисфосфонатами у детей с МДД
Table 2
Recommendations for monitoring the efficacy and safety of bisphosphonate treatment in children with DMD

Исследование	Частота проведения
Наличие болей в спине	1 раз в 6 месяцев
Потребление кальция и витамина D	1 раз в 6 месяцев
Уровень 25(OH)D в сыворотке крови	1 раз в 6 месяцев
Биохимические маркеры костного метаболизма и минерального обмена	1 раз в 6 месяцев
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника	1 раз в 6 месяцев
Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции	1 раз в год

необходим и подчеркивает важность назначения БФ специалистами, имеющими опыт медикаментозного лечения детского остеопороза [12, 26, 28, 32].

С целью контроля эффективности и безопасности лечения БФ рекомендуется с определенной периодичностью проводить ряд исследований (табл. 2) [6].

Задержка полового созревания является потенциальным осложнением ГКС-терапии. Обнаружение задержки полового созревания (отсутствие увеличения яичек $\geq 4 \text{ см}^3$) к 14 годам является показанием для направления к врачу-эндокринологу. Заместительная терапия тестостероном рекомендуется для лечения подтвержденного гипогонадизма у пациентов старше 14 лет, а также может рассматриваться у мальчиков старше 12 лет с отсутствием пубертатного развития и тех, кто получает ГКС [1]. Тестостерон при задержке полового созревания назначается как дополнение к БФ, способствуя повышению МПК и стабилизации переломов позвонков [42].

Таким образом, в настоящее время двумя основными медицинскими вмешательствами, доступными для увеличения костной массы и потенциального уменьшения переломов у детей с МДД, являются БФ и тестостерон [6, 34, 42].

Лечение остеопороза: поддерживающая фаза

После достижения клинической стабилизации остеопороза, учитывая сохраняющиеся факторы риска хрупкости костей при МДД, рекомендовано рассмотреть возможность продолжения применения БФ, но в более низких дозах (30–50% от исходной дозы). Целью этого этапа является сохранение клинических результатов, достигнутых во время фазы стабилизации, избегая при этом использования чрезмерных доз БФ [3, 6, 12].

У пациентов с МДД выделяют следующие критерии клинической стабилизации остеопороза [3, 12]:

- отсутствие новых невертебральных переломов;
- стабилизация переломов позвонков (отсутствие прогрессирования компрессии поврежденного позвонка);
- отсутствие новых переломов позвонков;
- отсутствие болей в костях и спине;
- нормализация показателей МПК (Z-критерий МПК $>-2 \text{ SD}$, скорректированный по росту пациента).

Продолжительность поддерживающего лечения БФ может быть различной в зависимости от состояния костной ткани пациента и от того, продолжается ли ГКС-терапия [6, 12]. Важно учитывать возраст, наличие сопутствующих заболеваний и другие факторы, которые могут влиять на эффективность и безопасность применения БФ. Учитывая наличие у большинства пациентов с МДД постоянных факторов риска остеопороза, лечение БФ рекомендовано продолжать до достижения ими окончательного роста взрослого человека и даже дольше, если пациент еще клинически не стабилен [12]. После закрытия зон роста порядок действий становится менее ясным. Один из подходов заключается в прекращении антирезорбтивной терапии при клинической стабилизации остеопороза. В данном случае следует продолжить мониторинг состояния костной ткани, а при возникновении нового перелома позвонка или длинных костей конечностей показано возобновление лечения БФ. Другой подход заключается в том, чтобы принять критерии взрослых для решения вопроса об установлении «лекарственных каникул», т. е. временном прекращении лечения БФ. Однако, поскольку у пациентов с МДД с возрастом риск переломов позвонков увеличивается, устраивать перерыв в приеме БФ нецелесообразно [12].

Международной группой экспертов признано, что интенсивность мониторинга, лечения и профилактики остеопороза будет различаться в зависимости от выбранной стратегии лечения основного заболевания, и, несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения остеопороза при МДД, необходимы дополнительные исследования для определения будущих стратегий первичной профилактики (внедрение методов лечения остеопороза до первого перелома) и текущих стратегий ранней вторичной профилактики (внедрение методов лечения остеопороза после обнаружения легких бессимптомных переломов позвонков) [35].

■ ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА ПРИ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

Медицинская профилактика остеопороза и связанных с ним переломов является неотъемлемой частью общей стратегии лечения пациентов с МДД. Учитывая наличие двух ключевых факторов риска развития остеопороза у пациентов с МДД – прогрессирующей миопатии и длительного применения ГКС, становится очевидным, что основные стратегии первичной профилактики остеопороза должны быть направлены на достижение баланса между эффективным лечением основного заболевания и минимизацией нежелательных реакций от ГКС-терапии. Это представляет собой сложную задачу для врача-специалиста, так как требует комплексного подхода и индивидуального подбора лечения в каждом конкретном случае.

В последние годы предпринимаются попытки по лечению МДД с помощью лекарственных препаратов, которые обладают лучшим профилем безопасности по сравнению с традиционно используемыми ГКС. С целью сохранения или улучшения терапевтического эффекта традиционных ГКС при одновременном снижении серьезных нежелательных реакций, связанных с их длительным приемом, был разработан уникальный диссоциативный стероидный препарат – вamorолон [35, 43]. В октябре 2023 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение вamorолона в США при МДД у пациентов в возрасте 2 лет и старше [44], а в декабре 2023 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) одобрило его

применение на территории Европейского союза у пациентов с МДД в возрасте 4 лет и старше, независимо от основной мутации и амбулаторного статуса [45]. Ваморолон выглядит очень многообещающе с аналогичной эффективностью и некоторыми меньшими нежелательными реакциями (например, задержкой роста) по сравнению с другими ГКС, особенно с преднизолоном [43]. Предварительные анализы также показывают, что ваморолон по сравнению с классическими ГКС может представлять меньший риск переломов позвонков [35].

Другие профилактические меры включают поощрение адекватной физической активности, здоровое питание с достаточным содержанием кальция и витамина D, поддержание нормальной массы тела и создание травмобезопасной среды для пациента [26–28].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопороз – это серьезное коморбидное заболевание, нередко наблюдаемое у пациентов с МДД. Высокая распространенность остеопоротических переломов при МДД, вероятность возникновения тяжелых последствий и осложнений остеопороза подтверждают серьезность этого заболевания и необходимость его ранней диагностики и лечения. Для успешного лечения остеопороза необходимо привлечение многопрофильной команды специалистов, включающей врача, ответственного за лечение основного заболевания, специалиста по детскому остеопорозу, эндокринолога, травматолога-ортопеда, реабилитолога, физического терапевта, диетолога и психолога. Междисциплинарная и скоординированная работа команды специалистов позволяет не только диагностировать остеопороз на ранней стадии, но и разработать эффективную программу лечения с учетом индивидуальных факторов риска и особенностей организма пациента. Ранняя профилактика и своевременное начало лечения остеопороза позволяют замедлить развитие заболевания, снизить частоту переломов и улучшить качество жизни пациента и его семьи. Дальнейшие исследования и разработка эффективных методов профилактики и лечения остеопороза у пациентов с МДД являются важными направлениями для улучшения результатов лечения этого заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2018 Apr 4]. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251–267. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
2. Giliberto F., Radic C.P., Luce L., et al. Symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD): genetic and clinical characterization. *J Neurol Sci.* 2014;336(1–2):36–41. DOI: 10.1016/j.jns.2013.09.036.
3. Gremyakova T.A., Anisimova I.V., Artemyeva S.B., et al. Guidelines for Practitioners: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). Becker Muscular Dystrophy (BMD). Early diagnosis. Therapy with the use of drugs that are currently not registered properly in Russia/by the Ministry of Healthcare of Russia. *Pediatr. Journal named after G.N. Speransky.* 2023;102(6):217–256. (In Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-217-256.
4. Anisimova I.V., Artemyeva S.B., Belousova E.D., et al. Duchenne Muscular Dystrophy: Modern Approaches in Patient Management. *Pediatric pharmacology.* 2023;20(5):427–453. (In Russian). DOI: 10.15690/pfv.2015.2615.
5. Ward L.M., Weber D.R. Growth, pubertal development, and skeletal health in boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(1):39–48. DOI: 10.1097/MED.0000000000000456.
6. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018;17(4):347–361. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5.
7. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):445–455. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7.
8. Landfeldt E., Thompson R., Sejersen T., et al. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(7):643–653. DOI: 10.1007/s10654-020-00613-8.
9. Gremyakova T.A., Artemyeva S.B., Baybarina E.N., et al. Consensus concept of modern effective therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Diseases.* 2023;13(2):10–19. (In Russian). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-10-19.

10. Belaya Z.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4–47. (In Russian). DOI: doi.org/10.14341/osteo12930.
11. Ward L.M. Part I: Which Child with a Chronic Disease Needs Bone Health Monitoring? *Curr Osteoporos Rep*. 2021;19(3):278–288. DOI: 10.1007/s11914-021-00667-x.
12. Ward L.M., Hadjiyannakis S., McMillan H.J., et al. Bone Health and Osteoporosis Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*. 2018;142(Suppl 2):S34–S42. DOI: 10.1542/peds.2018-0333E.
13. King W.M., Ruttencutter R., Nagaraja H.N., et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2007;68(19):1607–1613. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260974.41514.83.
14. Crabtree N.J., Adams J.E., Padidela R., et al. Growth, bone health & ambulatory status of boys with DMD treated with daily vs. intermittent oral glucocorticoid regimen. *Bone*. 2018;116:181–186. DOI: 10.1016/j.bone.2018.07.019.
15. Joseph S., Wang C., Bushby K., et al. Fractures and Linear Growth in a Nationwide Cohort of Boys With Duchenne Muscular Dystrophy With and Without Glucocorticoid Treatment: Results From the UK NorthStar Database. *JAMA Neurol*. 2019;76(6):701–709. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0242.
16. Tian C., Wong B., Hornung L., et al. GP 171: age-specific prevalence of osteoporosis and frequency of poor bone health indices in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2014;24(9):857. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.06.213.
17. Feder D., Koch M.E., Palmieri B., et al. Fat embolism after fractures in Duchenne muscular dystrophy: an underdiagnosed complication? A systematic review. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:1357–1361. DOI: 10.2147/TCRM.S143317.
18. Murphy L.D., Yabrodi M., Lutfi R. Fat Embolism Syndrome in Duchenne Muscular Dystrophy Patients: Early Recognition and Aggressive Therapy. *Case Rep Crit Care*. 2018;2018:3686470. DOI: 10.1155/2018/3686470.
19. Buckner J.L., Bowden S.A., Mahan J.D. Optimizing Bone Health in Duchenne Muscular Dystrophy. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:928385. DOI: 10.1155/2015/928385.
20. Maggioli C., Stagi S. Bone modeling, remodeling, and skeletal health in children and adolescents: mineral accrual, assessment and treatment. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(1):1–5. DOI: 10.6065/apem.2017.22.1.1.
21. Leszczyńska D., Szatko A., Papierska L., Zgliczyński W., Glinicki P. Musculoskeletal complications of Cushing syndrome. *Reumatologia*. 2023;61(4):271–282. DOI: 10.5114/reum/169889.
22. Phung K., McAdam L., Ma J., et al. Risk factors associated with prevalent vertebral fractures in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int*. 2023;34(1):147–160. DOI: 10.1007/s00198-022-06578-6.
23. Crabtree N.J., Roper H., Shaw N.J. Cessation of ambulation results in a dramatic loss of trabecular bone density in boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Bone*. 2022;154:116248. DOI: 10.1016/j.bone.2021.116248.
24. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):77–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
25. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2010 Mar;9(3):237]. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):177–189. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70272-8.
26. Ward L.M. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Kids Are Different. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:576. DOI: 10.3389/fendo.2020.00576.
27. Pachkaila A.S., Halasheuskaya A.A. Clinical Aspects of Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Children. *Paediatrics. Eastern Europe*. 2022;10(3):400–419. DOI.org/10.34883/PI.2022.10.3.010 (In Russian).
28. Pachkaila A.S., Halasheuskaya A.A., Vodianova O.V. Osteoporosis in pediatric practice: modern approaches to medical prevention, diagnosis, treatment. Minsk: BelMAPO; 2022. 94 p. (In Russian).
29. Skeletal Health Assessment In Children from Infancy to Adolescence. 2019 ISCD Official Positions – Pediatric. ISCD [updated May 28, 2019; cited January 30, 2024]. Available at: <https://iscd.org/learn/official-positions/pediatric-positions/>
30. Zeytinoglu M., Jain R.K., Vokes T.J. Vertebral fracture assessment: Enhancing the diagnosis, prevention, and treatment of osteoporosis. *Bone*. 2017;104:54–65. DOI: 10.1016/j.bone.2017.03.004.
31. Genant H.K., Wu C.Y., van Kuijk C., Nevitt M.C. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137–1148. DOI: 10.1002/jbmr.5650080915.
32. Landfeldt E., Phung K., Zaman F., et al. Bisphosphonates in Glucocorticoid-Treated Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurology*. 2024;102(2):e207948. DOI: 10.1212/WNL.000000000000207948.
33. Sakka S.D., Cheung M.S. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20969262. DOI: 10.1177/1759720X20969262.
34. Galindo-Zavala R., Bou-Torrent R., Magallanes-López B., et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):20. DOI: 10.1186/s12969-020-0411-9.
35. Phung K., Crabtree N., Connolly A.M., et al. Moving Beyond the 2018 Minimum International Care Considerations for Osteoporosis Management in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): Meeting Report from the 3rd International Muscle-Bone Interactions Meeting 7th and 14th November 2022. *J Neuromuscul Dis*. 2024;11(1):233–252. DOI: 10.3233/JND-230176.
36. Bowden S.A., Mahan J.D. Zoledronic acid in pediatric metabolic bone disorders. *Transl Pediatr*. 2017;6(4):256–268. DOI: 10.21037/tp.2017.09.10.
37. Simm P.J., Biggin A., Zacharin M.R., et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(3):223–233. DOI: 10.1111/jpc.13768.
38. Braat E., Hoste L., De Waele L., et al. Renal function in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(5):381–387. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.01.005.
39. Screever E.M., Kootstra-Ros J.E., Doorn J., et al. Kidney Function in Patients With Neuromuscular Disease: Creatinine Versus Cystatin C. *Front Neurol*. 2021;12:688246. DOI: 10.3389/fneur.2021.688246.
40. Srivastava T., Dai H., Haney C.J., Alon U.S. Serum 25-hydroxyvitamin D level and acute-phase reaction following initial intravenous bisphosphonate. *J Bone Miner Res*. 2011;26(2):437–438. DOI: 10.1002/jbmr.290.
41. Kinnett K., Noritz G. The PJ Nicholoff Steroid Protocol for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy and Adrenal Suppression. *PLoS Curr*. 2017;9:ecurrents.md.d18deef7dac96ed135e0dc8739917b6e. DOI: 10.1371/currents.md.d18deef7dac96ed135e0dc8739917b6e.
42. Lee S.L., Lim A., Munns C., Simm P.J., Zacharin M. Effect of Testosterone Treatment for Delayed Puberty in Duchenne Muscular Dystrophy. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(2):108–118. DOI: 10.1159/000508290.
43. Grounds M.D., Lloyd E.M. Considering the Promise of Vamorolone for Treating Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2023;10(6):1013–1030. DOI: 10.3233/JND-23016.
44. Novel Drug Approvals for 2023. FDA. [updated January 16, 2024; cited January 31, 2024]. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2023>
45. Agamree. European Medicines Agency. [updated January 4, 2024; cited January 31, 2024]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/agamree>