

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Попович С.Г.<sup>1</sup>, Кузенкова Л.М.<sup>1,2</sup>, Увакина Е.В.<sup>1</sup>, Подклетнова Т.В.<sup>1</sup>, Кожевникова О.В.<sup>1</sup>, Бушуева Т.В.<sup>1,3</sup>,  
Звонкова Н.Г.<sup>1,2</sup>

## Применение препарата аталурен для лечения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна в реальной клинической практике

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Москва, Россия;<sup>3</sup>ФГБУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», 115522, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Провести анализ анамнестических, клинических и параклинических показателей у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД), получающих патогенетическую терапию препаратом для коррекции нонсенс-мутации в гене *dmd* — аталурен (трансларна), оценить безопасность терапии и динамику двигательных нарушений в реальной клинической практике на фоне применения препарата.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 24 пациента с МДД, получающие аталурен, находившиеся на госпитализации в Центре детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период с января 2019 г. по февраль 2024 г. Проводили анализ анамнестических данных, наиболее часто встречающихся клинических проявлений и параклинических показателей, оценивали безопасность препарата по наличию серьезных нежелательных явлений, приведших к отмене терапии, и эффективности лечения с использованием функциональных шкал двигательной активности: шкалы «Северная звезда» и теста 6-минутной ходьбы.

**Результаты.** Возраст начала самостоятельной ходьбы составил  $14,3 \pm 2,6$  мес, возраст дебюта заболевания —  $3,3 \pm 2,6$  года, возраст обращения к врачу —  $4,25 \pm 2,00$  года, возраст постановки диагноза —  $5,3 \pm 2,3$  года, возраст начала приема глюкокортикостероидов (ГКС) —  $6,3 \pm 1,8$  года. ГКС в адекватной дозе и режиме принимали 13 (56%) пациентов. Нарушение когнитивных, эмоционально-волевых и поведенческих нарушений зарегистрированы у 17 (70,8%) пациентов, избыточная масса тела — у 6 (25%), тугоподвижность голеностопных суставов — у 9 (37,5%). Функция внешнего дыхания была проанализирована у 16 (66,6%) пациентов, из них у 1 мальчика выявлено её снижение. Ни у одного пациента не зарегистрировано серьезное нежелательное явление, приведшее к прекращению приема аталурена. При оценке эффективности лечения в группе пациентов до 7 лет ( $n = 11$ ) и 10 (91%) детей зафиксированы улучшение или стабилизация состояния по данным теста 6-минутной ходьбы; у 6 (54,5%) — улучшение моторных навыков при анализе баллов по шкале «Северная звезда»; у 5 (45,5%) — стабилизация состояния. В группе пациентов старше 7 лет ( $n = 13$ ) по данным теста 6-минутной ходьбы у 4 (30,8%) детей выявлена стабилизация состояния, у 7 (53,8%) — прогрессирование заболевания, 2 (15,4%) ребёнка перешли в неамбулаторную стадию. При анализе баллов по шкале «Северная звезда» 1 (7,7%) ребёнок продемонстрировал улучшение показателей, 6 (46,1%) — стабилизацию, 4 (30,8%) — снижение, 2 (15,4%) — потерю амбулаторности.

**Заключение.** Ранняя диагностика заболевания и своевременная инициация терапии с соблюдением всех стандартов ведения пациентов с МДД имеют решающее значение для сохранения двигательной функции. Патогенетическая терапия аталуреном увеличивает длительность амбулаторной стадии, улучшая и/или стабилизируя моторные навыки пациентов.

**Ключевые слова:** мышечная дистрофия Дюшенна; дети; патогенетическая терапия; аталурен; трансларна; эффективность

**Соблюдение этических стандартов.** Законные представители пациентов дали добровольное информированное согласие на обработку персональных данных.

**Для цитирования:** Попович С.Г., Кузенкова Л.М., Увакина Е.В., Подклетнова Т.В., Кожевникова О.В., Бушуева Т.В., Звонкова Н.Г. Применение препарата аталурен для лечения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна в реальной клинической практике. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2024; 5(2): 79–89. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-2-79-89>  
<https://elibrary.ru/ypfabi>

**Для корреспонденции:** Попович София Георгиевна, младший научный сотрудник, врач-невролог Центра детской психоневрологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», 119991, Москва. E-mail: [popovich.sg@nczd.ru](mailto:popovich.sg@nczd.ru)

### Участие авторов:

Попович С.Г.	концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование;
Кузенкова Л.М.	концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование;
Увакина Е.В.	концепция и дизайн статьи, редактирование;
Подклетнова Т.В.	редактирование;
Кожевникова О.В.	редактирование;
Бушуева Т.В.	редактирование;
Звонкова Н.Г.	редактирование.
Все соавторы	утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Попович С.Г., Кузенкова Л.М., Увакина Е.В., Подклетнова Т.В. являются лекторами, получающими гонорары от фармацевтической компании ООО «ПитиСи Терапьютикс».

Поступила 31.05.2024

Принята к печати 20.06.2024

Опубликована 31.07.2024

Sofia G. Popovich<sup>1</sup>, Ludmila M. Kuzenkova<sup>1,2</sup>, Evgeniya V. Uvakina<sup>1</sup>, Tatyana V. Podkletnova<sup>1</sup>,  
Olga V. Kozhevnikova<sup>1</sup>, Tatyana V. Bushueva<sup>1,3</sup>, Nataliya G. Zvonkova<sup>1,2</sup>

## The use of the drug ataluren for the treatment of patients with Duchenne muscular dystrophy in real clinical practice

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

<sup>2</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>3</sup>N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics, Moscow, 115552, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To analyze anamnestic, clinical and paraclinical indicators in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD) receiving pathogenetic therapy with a drug for correcting nonsense mutations in the *dmd* gene — ataluren (translarna), to evaluate the safety of therapy and the dynamics of motor disorders in real clinical practice against the background of use drug.

**Materials and methods.** The study included 24 patients with DMD receiving ataluren who were hospitalized at the Center for Pediatric Psychoneurology of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation for the period from January 2019 to February 2024. An analysis of anamnestic data, the most common clinical manifestations and paraclinical indicators, assessed the safety of the drug by the presence of serious adverse events leading to discontinuation of therapy, and the effectiveness of treatment using functional scales of motor activity: the "North Star" scale and the 6-minute walk test.

**Results.** The age of onset of independent walking was  $14.3 \pm 2.6$  months, the age of onset of the disease was  $3.3 \pm 2.6$  years, the age of visiting a doctor was  $4.25 \pm 2.00$  years, the age of diagnosis was  $5.3 \pm 2.3$  years, age of initiation of glucocorticosteroids (GCS) —  $6.3 \pm 1.8$  years. GCS in an adequate dose and regimen was taken by 13 (56%) patients. Cognitive, emotional-volitional and behavioral disorders were registered in 17 (70.8%) patients, excess body weight — in 6 (25%), and stiffness of the ankle joints — in 9 (37.5%). Pulmonary function was analyzed in 16 (66.6%) patients, of which a decrease was detected in 1 boy. No patient experienced a serious adverse event leading to discontinuation of ataluren. When assessing the effectiveness of treatment in a group of patients under 7 years of age ( $n = 11$ ), 10 (91%) children showed improvement or stabilization of their condition according to the 6-minute walk test; in 6 (54.5%) — improvement in motor skills when analyzing scores on the "North Star" scale; in 5 (45.5%) the condition was stabilized. The group of patients over 7 years of age ( $n = 13$ ), according to the 6-minute walk test, 4 (30.8%) children showed stabilization of the condition, 7 (53.8%) had disease progression, 2 (15.4%) the child entered the non-ambulatory stage. When analyzing scores on the "North Star" scale, 1 (7.7%) child showed improvement in performance, 6 (46.1%) — stabilization, 4 (30.8%) — decrease, 2 (15.4%) — loss outpatient.

**Conclusion.** Early diagnosis of the disease and timely initiation of therapy in compliance with all standards of management of patients with DMD are crucial for maintaining motor function. Pathogenetic therapy with ataluren increases the duration of the outpatient stage, improving and/or stabilizing the motor skills of patients.

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy; children; pathogenetic therapy; ataluren; translarna; effectiveness

**Compliance with ethical standards.** Voluntary informed consent was obtained from the legal representatives of all patients.

**For citation:** Popovich S.G., Kuzenkova L.M., Uvakina E.V., Podkletnova T.V., Kozhevnikova O.V., Bushueva T.V., Zvonkova N.G. The use of the drug ataluren for the treatment of patients with Duchenne muscular dystrophy in real clinical practice. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2024; 5(2): 79–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-2-79-89>  
<https://elibrary.ru/yfpfabi>

**For correspondence:** Sofia G. Popovich, junior researcher, Laboratory of nervous diseases in children of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: [popovich.sg@nczd.ru](mailto:popovich.sg@nczd.ru)

Popovich S.G. — concept and design of the article, text writing, editing;

Kuzenkova L.M. — concept and design of the article, text writing, editing;

Uvakina E.V. — concept and design of the article, editing;

Podkletnova T.V. — editing;

Kozhevnikova O.V. — editing;

Bushueva T.V. — editing;

Zvonkova N.G. — editing.

All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** Popovich S.G., Kuzenkova L.M., Uvakina E.V., Podkletnova T.V. are lecturers receiving honoraria from the pharmaceutical company PTC Therapeutics LLC.

Received May 31, 2024

Accepted June 20, 2024

Published July 31, 2024

### Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — редкое X-сцепленное рецессивное (Xp2.1) нервно-мышечное заболевание, вызванное мутациями в гене *dmd* [1,2].

По разным оценкам, заболеваемость МДД составляет 1 на 3500–5000 живорождённых младенцев мужского пола [3,4]. Ген *dmd* кодирует белок дистрофин, который экспрессируется в мышцах скелета, сердца, а также в головном мозге. В скелетной мускулатуре

белок играет важную роль в стабилизации клеточных мембран [5]. В процессе сокращения мышечного волокна при отсутствии дистрофина происходят дегенерация и некроз с развитием хронического воспаления, в результате чего мышечная ткань замещается фиброзной [6]. Заболевание проявляется с раннего возраста задержкой моторного развития, в дальнейшем обращают на себя внимание неловкость походки, частые падения, затруднение при подъёме по лестнице.

V. Ricotti и соавт. на основании оценки двигательных функций по шкале «Северная звезда» подтвердили набор баллов у пациентов в возрасте до 7 лет и снижение моторных навыков у пациентов старше 7 лет, при этом приём глюкокортикостероидной (ГКС) терапии в возрасте от 3 до 5 лет увеличивал набор баллов по шкале «Северная звезда» на 1,3 пункта в год у пациентов в возрасте до 7 лет [7]. По мере прогрессирования мышечной слабости при отсутствии приёма ГКС в возрасте от 8 до 12 лет мальчики теряют возможность к самостоятельному передвижению, у них формируются вторичные ортопедические осложнения, утрачивается функция верхних конечностей, развиваются дыхательные нарушения, кардиомиопатия, что в конечном итоге приводит к летальному исходу [8–10]. Основным биологическим маркером МДД является уровень креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови, который в 10–100 раз превышает нормативные показатели. Высокие уровни фермента могут определяться сразу после рождения, однако часто это повышение неспецифично и встречается у маловесных, недоношенных младенцев, а также у пациентов с пороками развития сердца, митохондриальной патологией. Максимальные уровни КФК, свидетельствующие о течении МДД, определяются в возрасте 2–5 лет [11–13]. Согласно данным регистра MD STARnet, у пациентов с подозрением на МДД впервые повышенный уровень КФК обнаруживается в возрасте 4,7 года, а диагноз МДД устанавливается в возрасте 4,9 года [14, 15].

В настоящее время верификация диагноза реализуется в рамках диагностических программ, имеющих широкое применение в России: на первом этапе проводится поиск частых делеций и дупликаций гена *dmd*, при отрицательных результатах — секвенирование нового поколения с подтверждением выявленного варианта по Сэнгеру.

Ещё до 1970 г. средняя продолжительность жизни пациентов с МДД составляла 14,4 года [16], но улучшение стандартов ведения пациентов, в частности лечение ГКС, медикаментозная терапия кардиомиопатии, усовершенствованные реабилитационные программы и адекватная респираторная поддержка, привели к тому, что средняя продолжительность жизни пациентов увеличилась до 30 (21,0–40,5) лет [17].

В 2010 г. были опубликованы первые протоколы по стандартам ведения пациентов с МДД [18], включающие рекомендации по терапии ГКС (преднизолон, 0,75 мг/кг или дефлазакорт, 0,9 мг/кг в сутки ежедневно), вакцинопрофилактике, кардиопротективной терапии, нутритивной и дыхательной поддержке, реабилитационным мероприятиям. В 2018 г. стандарты были дополнены с учётом актуальных данных. В России клинические рекомендации по ведению пациентов с прогрессирующей МДД утверждены в 2023 г. [19].

Сегодня особое внимание уделяется поиску прогностических факторов, увеличивающих продолжительность жизни пациентов с МДД. Так,

в систематическом обзоре N. Ferizovic и соавт. выявлены 2 экзогенных (приём кардиопротективной терапии и глюкокортикостероидов) и 2 эндогенных (тип мутации *dmd* и генетические модификаторы МДД) фактора, влияющих на выживаемость пациентов с МДД, однако обзор включал серию случаев с небольшим числом детей и не оценивал продолжительность наблюдения [19]. В метаанализе F.J. Weber и соавт. продемонстрировали, что применение ГКС связано с увеличением продолжительности жизни, улучшением показателей функции лёгких и сердца [20]. Более длительное применение ГКС связано с более поздней потерей амбулаторности [20]. Обсуждается также взаимосвязь между назначением ГКС пациентам младшего возраста (< 5 лет) и ранним развитием кардиомиопатии, а также повышенным риском переломов [20]. У пациентов с более высокими исходными показателями физической активности по результатам теста 6-минутной ходьбы сердечная недостаточность развивалась позднее [20].

Особый интерес в качестве модификаторов течения заболевания представляют препараты, направленные на восстановление выработки функционального белка дистрофина. Выбор препарата зависит от типа мутации в гене *dmd*. Существует ряд олигосмысловых нуклеотидов, которые обеспечивают восстановление трансляционной рамки считывания гена *dmd* путём пропуска того или иного экзона, так называемая экзон-скиппинг-терапия. Так, для коррекции путём пропуска 53-го экзона применяются препараты голодирсен (Vyondys 53) и вилтоларсен (Viltepso) [21], 51-го экзона — этелдирсен (Exondys 51) [22], 45-го экзона — казимерсен (Ammondys 45) [23].

Примерно у 10–19% пациентов с МДД заболевание возникает вследствие нонсенс-мутации в гене *dmd* [24–26]. Нонсенс-мутация приводит к развитию стоп-кодона в белок-кодирующей области мРНК, нарушая выработку дистрофина [5].

Аталурен — пероральная терапия для пациентов с нонсенс-мутацией в гене *dmd* [25]. Эта небольшая молекула действует на этапе трансляции белка в рибосоме и позволяет считывать информацию с мРНК, несмотря на наличие в ней преждевременного стоп-кодона для получения функционального белка дистрофина [27]. Применение аталурена повышает выработку дистрофина, способствует сохранению мышечной массы и продлевает функциональные возможности у пациентов с МДД. Аталурен в дозе 40 мг/кг в сутки показан для лечения МДД у амбулаторных пациентов в возрасте старше 2 лет в государствах — членах Европейского союза, Беларуси, Бразилии, Великобритании, Северной Ирландии, Исландии, Израиле, Казахстане, Лихтенштейне, Норвегии, Республике Корея и России, или в возрасте старше 5 лет в Чили и на Украине [28].

**Цель исследования** — провести анализ анамнестических, клинических и параклинических показателей у пациентов с МДД, получающих патогенетическую

терапию препаратом для коррекции нонсенс-мутации в гене *dmd* аталуреном (трансларна), а также оценить безопасность терапии и динамику двигательных нарушений в реальной клинической практике на фоне применения препарата.

## Материалы и методы

В исследование были включены 24 пациента с МДД, получающие аталурен, находившиеся на госпитализации в Центре детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период с января 2019 г. по февраль 2024 г. Некоторым пациентам терапия была инициирована на основании заключения федерального консилиума за счёт средств регионального бюджета, а с 2021 г. все пациенты стали обеспечиваться лечением за счёт средств государственного фонда «Круг добра». У всех мальчиков выявленная нонсенс-мутация была подтверждена секвенированием по Сэнгеру.

Наше исследование было разделено на 2 этапа.

На 1-м этапе проводился анализ анамнестических данных, наиболее часто встречающихся клинических проявлений и параклинических показателей:

- течение заболевания;
- режим и доза ГКС;
- наличие когнитивных, эмоционально-волевых и поведенческих нарушений (осмотр психолога и/или психиатра);
- тугоподвижность голеностопных суставов;
- масса тела — определялась в соответствии с критериями ВОЗ на основе индексов Z-scores масса тела/возраст (WAZ), рост/возраст (HAZ), ИМТ/возраст (BAZ), полученных с помощью программы «WHO AnthroPlus» (2009 г.);
- оценка дыхательной функции — проводилась спирография с исследованием объёма форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>).

На 2-м этапе оценивали безопасность аталурена по наличию серьёзных нежелательных явлений, приведших к отмене терапии. Проводили анализ эффективности лечения аталуреном с использованием функциональных шкал двигательной активности: шкалы «Северная звезда» и теста 6-минутной ходьбы [13, 29]. Пациенты были разделены на 2 возрастные группы: до 7 лет ( $n = 11$ ) и старше 7 лет ( $n = 13$ ) в соответствии с данными исследования V. Ricotti и соавт. [6]

## Результаты

Возраст начала самостоятельной ходьбы пациентов составил  $14,3 \pm 2,6$  мес, возраст дебюта заболевания —  $3,3 \pm 2,6$  года, возраст обращения к врачу —  $4,25 \pm 2,00$  года, возраст постановки диагноза —  $5,3 \pm 2,3$  года.

Средний возраст начала приёма терапии ГКС составил  $6,3 \pm 1,8$  года. Одному пациенту в возрасте 2,8 года терапия ГКС не была назначена на момент инициации патогенетической терапии в связи с отсут-

ствием клинических проявлений заболевания. ГКС в адекватной дозе и режиме (преднизолон 0,75 мг/кг или дефлазакорт 0,9 мг/кг в сутки ежедневно) принимали всего 13 (56%) пациентов.

Нарушение когнитивных, эмоционально-волевых и поведенческих нарушений зарегистрированы у 17 (70,8%) детей, избыточная масса тела — у 6 (25%), тугоподвижность голеностопных суставов — у 9 (37,5%). Функция внешнего дыхания была проанализирована у 16 (66,6%) пациентов (таблица), из них у 1 мальчика выявлено её снижение (ОФВ<sub>1</sub> < 80%)

Анализ применения патогенетической терапии показал следующее: средний возраст инициации терапии аталуреном составил  $6,9 \pm 2,3$  года (минимальный — 2,8 года, максимальный — 12,5 года), минимальный срок приёма препарата — 12 мес, максимальный — 38 мес.

При оценке безопасности применения аталурена ни у одного пациента не зарегистрировано серьёзное нежелательное явление, приведшее к прекращению его приёма.

Оценка двигательной функции пациентов на фоне приёма аталурена осуществлялась с использованием функциональных тестов «Северная звезда» и 6-минутной ходьбы с интервалом в 1 год.

Мальчики были разделены на 2 подгруппы в зависимости от возраста инициации патогенетической терапии: I — дети от 2,8 до 7 лет ( $n = 11$ ); II — дети от 7 до 12,6 года ( $n = 13$ ). Ввиду немногочисленности и гетерогенности групп по возрасту, режимам приёма и дозам ГКС, соблюдению стандартов ведения, результаты представлены в виде графиков, отражающих динамику двигательных функций за указанный период наблюдения.

При проведении теста 6-минутной ходьбы в подгруппе I у 10 (91%) детей зафиксированы улучшение или стабилизация состояния, у 1 (9%) — показатели снизились с 332 до 126 м в течение 1 года (рис. 1, а). В подгруппе II у 1 (7,7%) ребёнка отмечено улучшение, у 4 (30,8%) — стабилизация состояния, у 7 (53,8%) — прогрессирование заболевания, 2 (15,4%) детей перешли в неамбулаторную стадию (рис. 1, б).

При оценке по шкале «Северная звезда» анализ данных проводился в соответствии с результатами, полученными в исследовании F. Muntoni и соавт. [30], согласно которым у пациентов с МДД до 6,3 лет средний общий балл увеличивался примерно на 3 балла в год, а после указанного возраста снижался на 3 балла в год.

В подгруппе I у 6 (54,5%) пациентов отмечено улучшение моторных навыков, у 5 (45,5%) — стабилизация состояния (рис. 2, а). В подгруппе II у 5 (38,4%) пациентов исходный средний балл по шкале «Северная Звезда» составил 9,6 (8–11), у 7 (61,8%) — 23,13 (15–30). В динамике у 1 (7,7%) ребёнка зафиксировано улучшение двигательной функции, у 6 (46,1%) — стабилизация, у 4 (30,8%) — снижение, у 2 (15,4%) — потеря амбулаторности (рис. 2, б).

**Характеристика пациентов на момент начала терапии аталуреном**  
**Characteristics of patients at the time of initiation of ataluren therapy**

№ пациента Patient's No	Возраст инициации аталурена, лет Age of initiation of ataluren, years	Наличие когнитивных, эмоционально- волевых и поведенческих нарушений Presence of cognitive, emotional-volitional and behavioural disorders	Наличие тугоподвижности голеностопных суставов Presence of stiffness ankle joints	Наличие избыточной массы тела Presence of excess body weight	ОФВ <sub>1</sub>   FEV <sub>1</sub> < 80%
1	2.8	–	–	+	Н.и.   N.i.
2	3.5	+	–	+	Н.и.   N.i.
3	3.7	–	–	–	Н.и.   N.i.
4	3.8	+	+	–	Н.и.   N.i.
5	5	+	–	–	Н.и.   N.i.
6	5.2	–	–	–	–
7	5.5	–	–	–	–
8	5.6	+	–	–	–
9	5.6	+	–	–	–
10	5.8	+	–	–	Н.и.   N.i.
11	6.2	+	–	–	–
12	7.2	–	–	–	–
13	7.2	+	+	–	–
14	7.6	+	+	–	–
15	7.7	+	+	–	–
16	7.8	+	–	–	Н.и.   N.i.
17	8	+	+	–	Н.и.   N.i.
18	8	–	–	+	–
19	8.5	+	–	+	+
20	9	+	–	+	–
21	9	+	+	+	–
22	10	+	+	+	–
23	10	–	+	–	–
24	12.5	+	+	–	–

**Примечание.** Н.и. – не исследовали.  
**Note.** N.i. – not investigated

**Обсуждение**

В нашей выборке пациентов с МДД средний возраст начала самостоятельной ходьбы составил 14,3 мес, что соответствует нормативным показателям Всемирной организации здравоохранения [31] и согласуется с результатами исследования G. Norcia и соавт., где этот показатель у детей с МДД составил 16,4 мес. [32].

Средний возраст дебюта заболевания у мальчиков был равен 3,3 года, средний возраст обращения к врачу — 4,25 года, возраст постановки диагноза — 5,5 года, что отличается от показателей регистра MD STAR-net по каждому параметру примерно на 1 год (2,5, 3,5 и 4,9 года соответственно [14]).

Диагностическое промедление в нашей выборке составило 2 года 4 мес, что сравнимо с данными реги-

стра MD STARnet [14]. Это можно объяснить неспецифичностью первых симптомов заболевания, отсутствием настороженности у родителей, а также низкой информированностью врачей смежных специальностей (педиатр, ортопед, врач лечебной физкультуры) в отношении первых клинических и лабораторных признаков МДД. Самым чувствительным маркером заболевания является высокий уровень КФК в сыворотке крови, в связи с чем всем мальчикам старше 18 мес с задержкой моторного и психо-речевого развития рекомендуется проводить это исследование [33–35].

ГКС в адекватной дозе и режиме (преднизолон, 0,75 мг/кг или дефлазакорт, 0,9 мг/кг в сутки ежедневно) [20, 36, 37] принимали всего 13 (56%) пациентов, а возраст инициации терапии ГКС составил 6,3 ± 1,8 года. Позднее назначение ГКС обуслов-

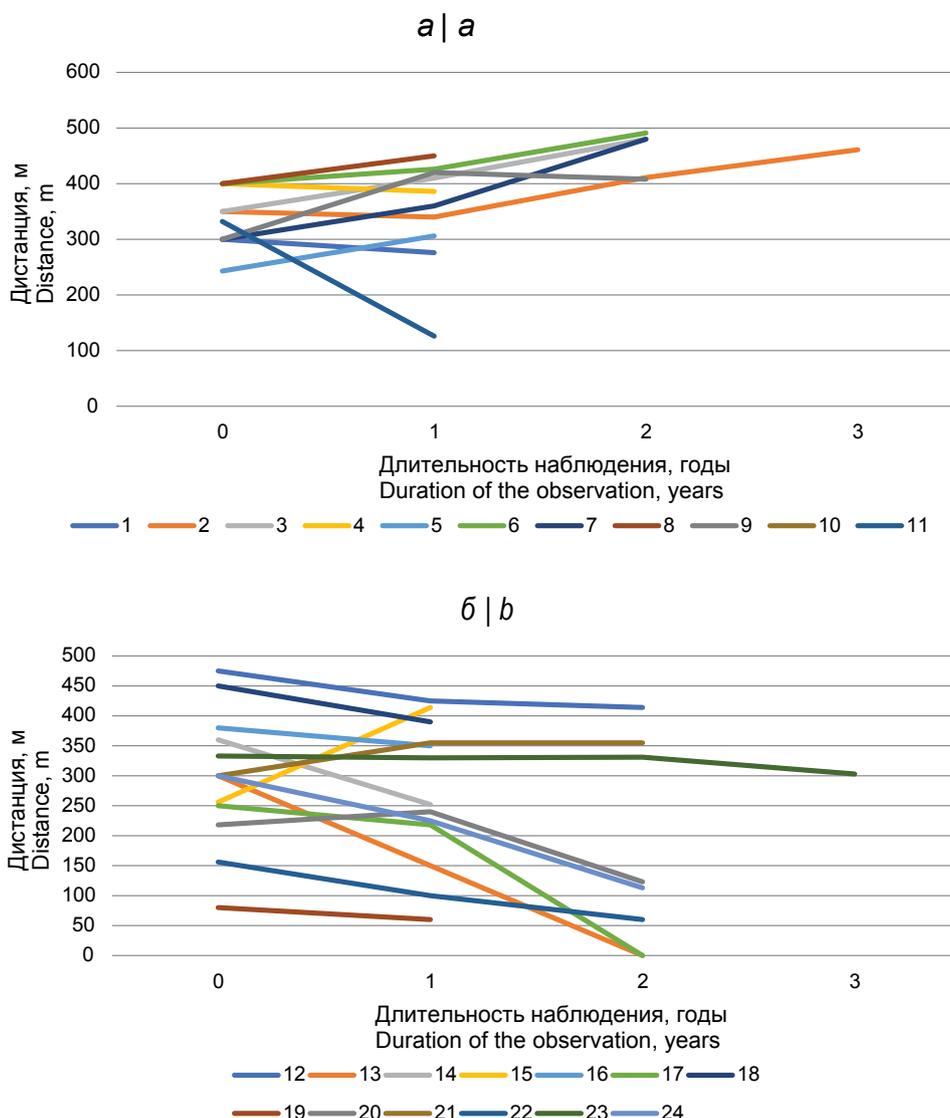


Рис. 1. Результаты теста 6-минутной ходьбы в подгруппах I (а) и II (б).

Fig.1. The results of the 6-minute walk test in subgroups I (a) and II (b).

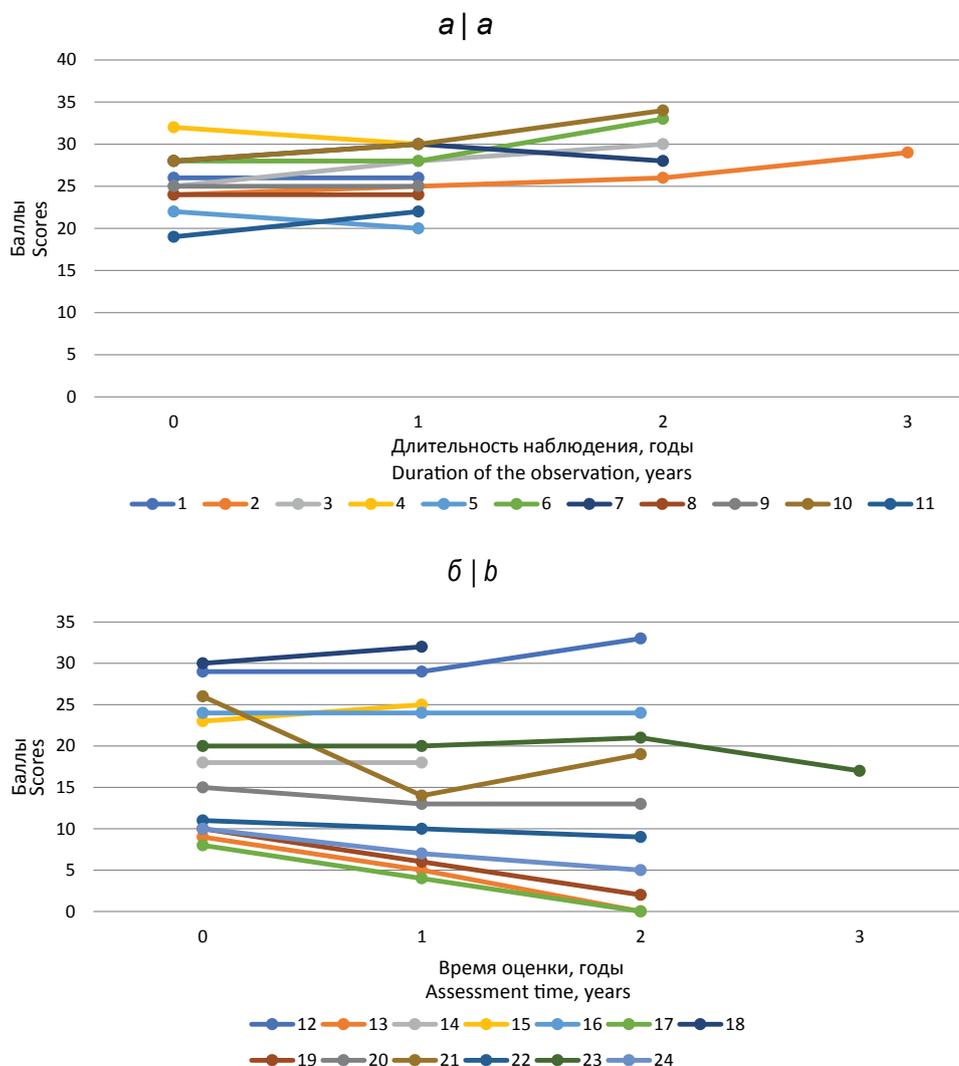
лено недостаточной информированностью врачей об эффективности данного вида терапии при МДД, опасениями в возникновении нежелательных явлений при их применении, тогда как результаты исследований зарубежных авторов подтверждают преимущества назначения ГКС детям младшего возраста до значительного снижения физической активности [37, 38]. Доказано также, что длительная терапия ГКС продлевает период самостоятельной ходьбы и дыхательную функцию [37, 39].

Низкая комплаентность при приёме ГКС в основном связана с развитием нежелательных явлений, таких как задержка роста, набор веса, развитие синдрома Иценко–Кушинга, однако эти симптомы поддаются коррекции, и, с учётом соотношения риск/польза, терапия ГКС должна продолжаться

даже после потери амбулаторности пациентом [18, 37, 40].

В нашей выборке пациентов мы оценивали наличие когнитивных, эмоционально-волевых и поведенческих нарушений и выявили высокий процент их встречаемости (70,8%), что соотносится с данными ряда исследований, где у мальчиков выявлялись синдром дефицита внимания с гиперактивностью, расстройства аутистического спектра, тревожность, интеллектуальная недостаточность [41, 42]. В связи с этим занятия с дефектологом, логопедом, психологом рекомендуются начинать с самого раннего возраста и продолжать в течение всего периода взросления [18, 40] под контролем профильных специалистов.

Избыточная масса тела (BAZ Z-score +1,75) выявлена у 25% пациентов, в основном старшего возраста,



**Рис. 2.** Оценка по шкале «Северная Звезда» в подгруппах I (а) и II (б).

**Fig. 2.** Scoring on the North Star Ambulatory Assessment in subgroups I (a) and II (b).

что обусловлено снижением двигательной активности, а также развитием синдрома Иценко–Кушинга на фоне длительного приёма ГКС. Коррекция избыточной массы тела проводится у пациентов путём снижения калорийности питания и оптимизации физических нагрузок [18, 40].

Тугоподвижность голеностопных суставов выявлена у 9 пациентов, большинство из них были старше 7 лет. Данные изменения формируются вследствие распада мышечной ткани и замещения ее соединительной тканью, а также уменьшения объёма движений в голеностопных суставах за счёт снижения мышечной силы [9, 18, 40]. Тугоподвижность может встречаться уже в ранней амбулаторной стадии заболевания [43]. Наряду с применением ГКС, оптимальное позиционирование, ортезирование и ежедневные растяжки являются обязательными мероприятиями при оказании мультидисциплинарной помощи пациентам с МДД [9, 18, 40].

Ранний возраст пациентов и наличие когнитивных нарушений являлись ограничительными факторами в оценке функции внешнего дыхания у пациентов, ввиду чего исследование было проведено лишь у 16 (66,6%) детей, из них только у 1 мальчика старше 7 лет отмечено снижение  $ОФВ_1 < 80\%$ , при этом его функциональный статус также был снижен. Снижение форсированной жизненной ёмкости лёгких и  $ОФВ_1$  в возрастном диапазоне от 5 до 24 лет [44] связано с потерей амбулаторности и является предиктором снижения дыхательной функции [45]. Таким образом, важным аспектом мультидисциплинарного ведения пациентов с МДД является регулярное проведение спирометрии с целью раннего выявления нарушений дыхательной функции и их коррекции.

В нашей группе длительность наблюдения на фоне применения патогенетической терапии аталуретом варьировала от 12 до 38 мес. Оценка двигательной

функции с помощью теста 6-минутной ходьбы и шкалы «Северная Звезда» показала, что у абсолютного большинства (91%) пациентов в подгруппе I имеет место улучшение или стабилизация данных показателей. У 1 пациента с возрастом инициации терапии 6,2 года показатели дистанции ходьбы снизились с 332 до 126 м в течение 1 года, однако надо отметить, что мальчик за указанный период прибавил в весе 5 кг, в связи с чем доза преднизолона составила 0,5 мг/кг в сутки, кроме того, при выполнении тестирования отмечено плохое сотрудничество ввиду наличия нарушений поведения.

В подгруппе II у 5 (38,4%) пациентов исходный средний балл по шкале «Северная звезда» составил 9,6 (8–11), из них 2 пациента потеряли способность к самостоятельному передвижению в течение 2 лет, тогда как у пациентов, имеющих более высокий функциональный статус — 7 (61,8%) детей с исходным средним баллом 23,125 (15–30), наблюдали улучшение или замедление прогрессирования заболевания.

Исследования V. Ricotti и соавт. продемонстрировали, что пациенты в возрасте старше 7 лет, получающие ГКС, имеющие 13 и 9 баллов по шкале «Северная звезда», потеряют способность к самостоятельному передвижению через 24 и 12 мес соответственно [7]. У 5 пациентов в возрасте старше 7 лет, вошедших в наше исследование, оценка по шкале «Северная звезда» также варьировала в этих пределах (8–11 баллов), однако только 2 из 5 детей потеряли амбулаторность, а остальные сохранили двигательную функцию, что можно объяснить сочетанием применения патогенетической терапии аталуреном и ГКС. Таким образом, применение аталурена у мальчиков с МДД привело к улучшению двигательной функции или замедлению её регресса.

При анализе данных регистра STRIDE (продолжающееся международное наблюдательное исследование безопасности аталурена у лиц с МДД), осуществленного в 2022 г., выявлено, что длительное применение препарата (4,6 года) в реальной клинической практике связано с благоприятными данными о безопасности и задержкой прогрессирования заболевания [46]. В 2023 г. были опубликованы данные по оценке эффективности и безопасности аталурена среди пациентов с МДД в возрасте  $\geq 5$  лет, где также показано значимое преимущество в оценке функциональных тестов (шкала «Северная звезда», тест 6-минутной ходьбы) у пациентов, получающих терапию [47, 48].

По результатам консенсуса по терапии аталуреном, клинический опыт и мнения экспертов свидетельствуют о том, что применение этого препарата у пациентов, как способных, так и не способных самостоятельно передвигаться, оказывает положительное влияние на исходы и качество жизни и должно быть частью стандартной терапии вне зависимости от статуса пациентов. По мнению экспертов, лечение аталуреном является эффективным для пациентов вне зависимости от их способности самостоятельно передвигаться,

и поскольку лечение остаётся эффективным, его следует продолжать до тех пор, пока и врач, и пациент хотят и считают необходимым продолжать его [49].

## Заключение

Ранняя диагностика МДД и своевременная инициация терапии с соблюдением всех стандартов ведения пациентов имеют решающее значение для сохранения двигательной функции. Патогенетическая терапия аталуреном увеличивает длительность амбулаторной стадии, улучшая и/или стабилизируя моторные навыки пациентов. Эффективность лечения зависит от продолжительности заболевания и функционального статуса пациента на момент начала проведения терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Emery A.E. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002; 359(9307): 687–95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07815-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07815-7)
2. Davies K.E., Pearson P.L., Harper P.S., Murray J.M., O'Brien T., Sarfarazi M., et al. Linkage analysis of two cloned DNA sequences flanking the Duchenne muscular dystrophy locus on the short arm of the human X chromosome. *Nucleic Acids Res*. 1983; 11(8): 2303–12. <https://doi.org/10.1093/nar/11.8.2303>
3. Moat S.J., Bradley D.M., Salmon R., Clarke A., Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur. J. Hum. Genet*. 2013; 21(10): 1049–53. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.301>
4. Parent Project Muscular Dystrophy. About Duchenne. Available at: <https://parentprojectmd.org/about-duchenne/>
5. Gao Q.Q., McNally E.M. The dystrophin complex: structure, function, and implications for therapy. *Compr. Physiol*. 2015; 5(3): 1223–39. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140048>
6. Falzarano M.S., Scotton C., Passarelli C., Ferlini A. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy. *Molecules*. 2015; 20(10): 18168–84. <https://doi.org/10.3390/molecules201018168>
7. Ricotti V., Ridout D.A., Pane M., Main M., Mayhew A., Mercuri E., et al. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016; 87(2): 149–55. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309405>
8. Sienko Thomas S., Buckon C.E., Nicorici A., Bagley A., McDonald C.M., Sussman M.D. Classification of the gait patterns of boys with Duchenne muscular dystrophy and their relationship to function. *J. Child Neurol*. 2010; 25(9): 1103–9. <https://doi.org/10.1177/0883073810371002>
9. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J., Case L.E., Clemens P.R., Cripe L., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010; 9(1): 77–93. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70271-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70271-6)
10. Verma S., Anziska Y., Cracco J. Review of Duchenne muscular dystrophy (DMD) for the pediatricians in the community. *Clin. Pediatr*. 2010; 49(11): 1011–7. <https://doi.org/10.1177/0009922810378738>
11. Hartnett M.J., Lloyd-Puryear M.A., Tavakoli N.P., Wynn J., Koval-Burt C.L., Gruber D., et al. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: first year results of a population-based pilot. *Int. J. Neonatal. Screen*. 2022; 8(4): 50. <https://doi.org/10.3390/ijns8040050>
12. Awano H., Nambu Y., Itoh C., Kida A., Yamamoto T., Lee T., et al. Longitudinal data of serum creatine kinase levels and motor, pulmonary, and cardiac functions in 337 patients with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2024; 69(5): 604–12. <https://doi.org/10.1002/mus.28073>
13. Zatz M., Rapaport D., Vainzof M., Passos-Bueno M.R., Bortolini E.R., Pavanello de C.R., et al. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *J. Neurol. Sci*. 1991; 102(2): 190–6. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(91\)90068-i](https://doi.org/10.1016/0022-510x(91)90068-i)

14. Ciafaloni E., Fox D.J., Pandya S., Westfield C.P., Puzhankara S., Romitti P.A., et al. Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J. Pediatr.* 2009; 155(3): 380–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.007>
15. Broomfield J., Hill M., Chandler F. et al. Developing a natural history model for Duchenne muscular dystrophy. *Pharmacoecon. Open.* 2024; 8(1): 79–89. <https://doi.org/10.1007/s41669-023-00450-x>
16. Eagle M., Baudouin S.V., Chandler C., Giddings D.R., Bullock R., Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul. Disord.* 2002; 12(10): 926–9. [https://doi.org/10.1016/S0960-8966\(02\)00140-2](https://doi.org/10.1016/S0960-8966(02)00140-2)
17. Landfeldt E., Thompson R., Sejersen T., McMillan H.J., Kirschner J., Lochmüller H. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2020; 35(7): 643–53. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00613-8>
18. Клинические рекомендации. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера; 2023.
19. Ferizovic N., Summers J., de Zárate I.B.O., Werner C., Jiang J., Landfeldt E., et al. Prognostic indicators of disease progression in Duchenne muscular dystrophy: A literature review and evidence synthesis. *PLoS One.* 2022; 17(3): e0265879. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265879>
20. Weber F.J., Latshang T.D., Blum M.R., Kohler M., Wertli M.M. Prognostic factors, disease course, and treatment efficacy in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *Muscle Nerve.* 2022; 66(4): 462–70. <https://doi.org/10.1002/mus.27682>
21. Viltolarsen Uses, Side Effects & Warnings. Available at: <https://drugs.com/mtn/viltolarsen.html>
22. Lim K.R.Q., Maruyama R., Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017; 11: 533–45. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97635>
23. Assefa M., Gepfert A., Zaheer M., Hum J.M., Skinner B.W. Casimersen (AMONDYS 45™): An antisense oligonucleotide for Duchenne muscular dystrophy. *Biomedicines.* 2024; 12(4): 912. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040912>
24. Bladen C.L., Salgado D., Monges S., Foncuberta M.E., Kekou K., Kosma K., et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum. Mutat.* 2015; 36(4): 395–402. <https://doi.org/10.1002/humu.22758>
25. Mah J.K. Current and emerging treatment strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016; 12: 1795–807. <https://doi.org/10.2147/ndt.s93873>
26. Zinina E., Bulakh M., Chukhrova A., Ryzhkova O., Sparber P., Shchagina O., et al. Specificities of the DMD gene mutation spectrum in Russian patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(21):12710. <https://doi.org/10.3390/ijms232112710>
27. Welch E.M., Barton E.R., Zhuo J., Tomizawa Y., Friesen W.J., Trifillis P., et al. PTC124 targets genetic disorders caused by sense mutations. *Nature.* 2007; 447(7140): 87–91. <https://doi.org/10.1038/nature05756>
28. EMA SMH. Translarna, INN-ataluren. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/translarna-epar-medicines-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/translarna-epar-medicines-overview_en.pdf)
29. McDonald C.M., Henricson E.K., Abresch R.T., Florence J., Eagle M., Gappmaier E., et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve.* 2013; 48(3): 357–68. <https://doi.org/10.1002/mus.23905>
30. Muntoni F., Domingos J., Manzur A.Y., Mayhew A., Guglieri M., Sajeev G., et al. Categorising trajectories and individual item changes of the North Star Ambulatory Assessment in patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One.* 2019; 14(9): e0221097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221097>
31. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr. Suppl.* 2006; 450: 86–95. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x>
32. Norcia G., Lucibello S., Coratti G., Onesimo R., Pede E., Ferrantini G., et al. Early gross motor milestones in Duchenne muscular dystrophy. *J. Neuromuscul. Dis.* 2021; 8(4): 453–6. <https://doi.org/10.1002/jnd.210640>
33. Mercuri E., Pane M., Cicala G., Brogna C., Ciafaloni E. Detecting early signs in Duchenne muscular dystrophy: comprehensive review and diagnostic implications. *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1276144. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1276144>
34. Duan D., Goemans N., Takeda S., Mercuri E., Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021; 7(1): 13. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>
35. Markati T., Oskoui M., Farrar M.A., Duong T., Goemans N., Servais L. Emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Neurol.* 2022; 21(9): 814–29. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00125-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00125-9)
36. Guglieri M., Bushby K., McDermott M.P., Hart K.A., Tawil R., Martens W.B., et al. Effect of different corticosteroid dosing regimens on clinical outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2022; 327(15): 1456–68. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4315>
37. Gloss D., Moxley R.T. 3<sup>rd</sup>, Ashwal S., Oskoui M. 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002337>
38. Lamb M.M., West N.A., Ouyang L., Yang M., Weitzenkamp D., James K., et al. Corticosteroid treatment and growth patterns in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr.* 2016; 173: 207–13.e. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.067>
39. Lebel D.E., Corston J.A., McAdam L.C., Biggar W.D., Alman B.A. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013; 95(12): 1057–61. <https://doi.org/10.2106/jbjs.1.01577>
40. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Brumbaugh D., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(3): 251–67. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
41. Banihani R., Smile S., Peds D.M., Yoon G., Dupuis A., Mosleh M., et al. Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J. Child Neurol.* 2015; 30: 1472–82. <https://doi.org/10.1177/0883073815570154>
42. Mori-Yoshimura M., Mizuno Y., Yoshida S., Ishihara N., Minami N., Morimoto E., et al. Psychiatric and neurodevelopmental aspects of Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(12): 930–9. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.006>
43. Гремякова Т.А., Артемьева С.Б., Вашакмадзе Н.Д., Витковская И.П., Гусева В.И., Гусева О.В. и др. Основополагающее значение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» в комплексной оценке состояния пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. *Нервно-мышечные болезни.* 2022; 12(2): 10–8. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18>
44. Mayer O.H., Finkel R.S., Rummey C., Benton M.J., Glanzman A.M., Flickinger J., et al. Characterization of pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50(5): 487–94. <https://doi.org/10.1002/ppul.23172>
45. Humbertclaude V., Hamroun D., Bezzou K., Bérard C., Voessflug-Tanguy O., Bommelaer C., et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2012; 16(2): 149–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.07.001>
46. Mercuri E., Osorio A.N., Muntoni F., Buccella F., Desguerre I., Kirschner J., et al. Safety and effectiveness of ataluren in patients with nonsense mutation DMD in the STRIDE Registry compared with the CINRG Duchenne Natural History Study (2015–2022): 2022 interim analysis. *J. Neurol.* 2023; 270(8): 3896–913. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11687-1>
47. Поепрев LSVP 37. Safety and efficacy of ataluren in nmDMD patients from Study 041, a phase 3 placebo-controlled trial. В кн.: *27<sup>th</sup> International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS)*. Halifax, NS; 2022.
48. Поепрев 92. Ataluren preserves motor function in nmDMD patients from Study 041, a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. В кн.: *Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical and Scientific Conference*. Dallas, TX; 2023.
49. Golli T., Juříková L., Sejersen T., Dixon C. The role of ataluren in the treatment of ambulatory and non-ambulatory children with nonsense

mutation Duchenne muscular dystrophy – a consensus derived using a modified Delphi methodology in Eastern Europe, Greece, Israel and Sweden. *BMC Neurol.* 2024; 24(1): 73. <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03570-x>

## REFERENCES

1. Emery A.E. The muscular dystrophies. *Lancet.* 2002; 359(9307): 687–95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07815-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07815-7)
2. Davies K.E., Pearson P.L., Harper P.S., Murray J.M., O'Brien T., Sarfarazi M., et al. Linkage analysis of two cloned DNA sequences flanking the Duchenne muscular dystrophy locus on the short arm of the human X chromosome. *Nucleic Acids Res.* 1983; 11(8): 2303–12. <https://doi.org/10.1093/nar/11.8.2303>
3. Moat S.J., Bradley D.M., Salmon R., Clarke A., Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur. J. Hum. Genet.* 2013; 21(10): 1049–53. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.301>
4. Parent Project Muscular Dystrophy. About Duchenne. Available at: <https://parentprojectmd.org/about-duchenne/>
5. Gao Q.Q., McNally E.M. The dystrophin complex: structure, function, and implications for therapy. *Compr. Physiol.* 2015; 5(3): 1223–39. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140048>
6. Falzarano M.S., Scotton C., Passarelli C., Ferlini A. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy. *Molecules.* 2015; 20(10): 18168–84. <https://doi.org/10.3390/molecules201018168>
7. Ricotti V., Ridout D.A., Pane M., Main M., Mayhew A., Mercuri E., et al. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016; 87(2): 149–55. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309405>
8. Sienko Thomas S., Buckon C.E., Nicorici A., Bagley A., McDonald C.M., Sussman M.D. Classification of the gait patterns of boys with Duchenne muscular dystrophy and their relationship to function. *J. Child Neurol.* 2010; 25(9): 1103–9. <https://doi.org/10.1177/0883073810371002>
9. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J., Case L.E., Clemens P.R., Cripe L., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010; 9(1): 77–93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70271-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6)
10. Verma S., Anziska Y., Cracco J. Review of Duchenne muscular dystrophy (DMD) for the pediatricians in the community. *Clin. Pediatr.* 2010; 49(11): 1011–7. <https://doi.org/10.1177/0009922810378738>
11. Hartnett M.J., Lloyd-Puryear M.A., Tavakoli N.P., Wynn J., Koval-Burt C.L., Gruber D., et al. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: first year results of a population-based pilot. *Int. J. Neonatal. Screen.* 2022; 8(4): 50. <https://doi.org/10.3390/ijns8040050>
12. Awano H., Nambu Y., Itoh C., Kida A., Yamamoto T., Lee T., et al. Longitudinal data of serum creatine kinase levels and motor, pulmonary, and cardiac functions in 337 patients with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2024; 69(5): 604–12. <https://doi.org/10.1002/mus.28073>
13. Zatz M., Rapaport D., Vainzof M., Passos-Bueno M.R., Bortolini E.R., Pavanello de C.R., et al. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *J. Neurol. Sci.* 1991; 102(2): 190–6. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(91\)90068-i](https://doi.org/10.1016/0022-510x(91)90068-i)
14. Ciafaloni E., Fox D.J., Pandya S., Westfield C.P., Puzhankara S., Romitti P.A., et al. Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J. Pediatr.* 2009; 155(3): 380–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.007>
15. Broomfield J., Hill M., Chandler F. et al. Developing a natural history model for Duchenne muscular dystrophy. *Pharmacoecon. Open.* 2024; 8(1): 79–89. <https://doi.org/10.1007/s41669-023-00450-x>
16. Eagle M., Baudouin S.V., Chandler C., Giddings D.R., Bullock R., Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul. Disord.* 2002; 12(10): 926–9. [https://doi.org/10.1016/S0960-8966\(02\)00140-2](https://doi.org/10.1016/S0960-8966(02)00140-2)
17. Landfeldt E., Thompson R., Sejersen T., McMillan H.J., Kirschner J., Lochmüller H. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2020; 35(7): 643–53. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00613-8>
18. Clinical recommendations. Progressive Duchenne muscular dystrophy. Becker's progressive muscular dystrophy; 2023. (in Russian)
19. Ferizovic N., Summers J., de Zárate I.B.O., Werner C., Jiang J., Landfeldt E., et al. Prognostic indicators of disease progression in Duchenne muscular dystrophy: A literature review and evidence synthesis. *PLoS One.* 2022; 17(3): e0265879. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265879>
20. Weber F.J., Latshang T.D., Blum M.R., Kohler M., Wertli M.M. Prognostic factors, disease course, and treatment efficacy in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *Muscle Nerve.* 2022; 66(4): 462–70. <https://doi.org/10.1002/mus.27682>
21. Viltolarsen Uses, Side Effects & Warnings. Available at: <https://drugs.com/mtm/viltolarsen.html>
22. Lim K.R.Q., Maruyama R., Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017; 11: 533–45. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97635>
23. Assefa M., Gepfert A., Zaheer M., Hum J.M., Skinner B.W. Casimersen (AMONDYS 45™): An antisense oligonucleotide for Duchenne muscular dystrophy. *Biomedicines.* 2024; 12(4): 912. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040912>
24. Bladen C.L., Salgado D., Monges S., Foncuberta M.E., Kekou K., Kosma K., et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum. Mutat.* 2015; 36(4): 395–402. <https://doi.org/10.1002/humu.22758>
25. Mah J.K. Current and emerging treatment strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016; 12: 1795–807. <https://doi.org/10.2147/ndt.s93873>
26. Zinina E., Bulakh M., Chukhrova A., Ryzhkova O., Sparber P., Shchagina O., et al. Specificities of the DMD gene mutation spectrum in Russian patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(21):12710. <https://doi.org/10.3390/ijms232112710>
27. Welch E.M., Barton E.R., Zhuo J., Tomizawa Y., Friesen W.J., Trifillis P., et al. PTC124 targets genetic disorders caused by sense mutations. *Nature.* 2007; 447(7140): 87–91. <https://doi.org/10.1038/nature05756>
28. EMA SMH. Translarna, INN-ataluren. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/translarna-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/translarna-epar-medicine-overview_en.pdf)
29. McDonald C.M., Henricson E.K., Abresch R.T., Florence J., Eagle M., Gappmaier E., et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve.* 2013; 48(3): 357–68. <https://doi.org/10.1002/mus.23905>
30. Muntoni F., Domingos J., Manzur A.Y., Mayhew A., Guglieri M., Sajeev G., et al. Categorising trajectories and individual item changes of the North Star Ambulatory Assessment in patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One.* 2019; 14(9): e0221097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221097>
31. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr. Suppl.* 2006; 450: 86–95. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x>
32. Norcia G., Lucibello S., Coratti G., Onesimo R., Pede E., Ferrantini G., et al. Early gross motor milestones in Duchenne muscular dystrophy. *J. Neuromuscul. Dis.* 2021; 8(4): 453–6. <https://doi.org/10.3233/JND-210640>
33. Mercuri E., Pane M., Cicala G., Brogna C., Ciafaloni E. Detecting early signs in Duchenne muscular dystrophy: comprehensive review and diagnostic implications. *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1276144. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1276144>
34. Duan D., Goemans N., Takeda S., Mercuri E., Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021; 7(1): 13. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>
35. Markati T., Oskoui M., Farrar M.A., Duong T., Goemans N., Servais L. Emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Neurol.* 2022; 21(9): 814–29. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00125-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00125-9)
36. Guglieri M., Bushby K., McDermott M.P., Hart K.A., Tawil R., Martens W.B., et al. Effect of different corticosteroid dosing regimens on clinical outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy: a

- randomized clinical trial. *JAMA*. 2022; 327(15): 1456–68. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4315>
37. Gloss D., Moxley R.T. 3<sup>rd</sup>, Ashwal S., Oskoui M. 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002337>
38. Lamb M.M., West N.A., Ouyang L., Yang M., Weitzenkamp D., James K., et al. Corticosteroid treatment and growth patterns in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr.* 2016; 173: 207–13.e. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.067>
39. Lebel D.E., Corston J.A., McAdam L.C., Biggar W.D., Alman B.A. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013; 95(12): 1057–61. <https://doi.org/10.2106/jbjs.l.01577>
40. Birnkranz D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Brumbaugh D., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(3): 251–67. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
41. Banihani R., Smile S., Peds D.M., Yoon G., Dupuis A., Mosleh M., et al. Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J. Child Neurol.* 2015; 30: 1472–82. <https://doi.org/10.1177/0883073815570154>
42. Mori-Yoshimura M., Mizuno Y., Yoshida S., Ishihara N., Minami N., Morimoto E., et al. Psychiatric and neurodevelopmental aspects of Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(12): 930–9. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.006>
43. Gremyakova T.A., Artem'eva S.B., Vashakmadze N.D., Vitkovskaya I.P., Guzeva V.I., Guzeva O.V., et al. The concept of “ambulatory” and “non-ambulatory” in patients with Duchenne muscular dystrophy: definitions and criteria. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2022; 12(2): 10–8. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18> <https://elibrary.ru/eyenho> (in Russian)
44. Mayer O.H., Finkel R.S., Rummey C., Benton M.J., Glanzman A.M., Flickinger J., et al. Characterization of pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50(5): 487–94. <https://doi.org/10.1002/ppul.23172>
45. Humbertclaude V., Hamroun D., Bezzou K., Bérard C., Boespflug-Tanguy O., Bommelaer C., et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2012; 16(2): 149–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.07.001>
46. Mercuri E., Osorio A.N., Muntoni F., Buccella F., Desguerre I., Kirschner J., et al. Safety and effectiveness of ataluren in patients with nonsense mutation DMD in the STRIDE Registry compared with the CINRG Duchenne Natural History Study (2015–2022): 2022 interim analysis. *J. Neurol.* 2023; 270(8): 3896–913. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11687-1>
47. Poster LSPV 37. Safety and efficacy of ataluren in nmDMD patients from Study 041, a phase 3 placebo-controlled trial. In: *27<sup>th</sup> International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS)*. Halifax, NS; 2022.
48. Poster 92. Ataluren preserves motor function in nmDMD patients from Study 041, a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical and Scientific Conference*. Dallas, TX; 2023.
49. Golli T., Juřková L., Sejersen T., Dixon C. The role of ataluren in the treatment of ambulatory and non-ambulatory children with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy – a consensus derived using a modified Delphi methodology in Eastern Europe, Greece, Israel and Sweden. *BMC Neurol.* 2024; 24(1): 73. <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03570-x>

#### Информация об авторах:

**Попович София Георгиевна**, мл. науч. сотр., врач-невролог Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9697-500X> E-mail: [popovich.sg@nczd.ru](mailto:popovich.sg@nczd.ru)

**Кузенкова Людмила Михайловна**, проф., доктор мед. наук, начальник Центра детской психоневрологии, зав. отделением психоневрологии и нейрореабилитации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774> E-mail: [kuzenkova@nczd.ru](mailto:kuzenkova@nczd.ru)

**Евгения Владимировна Увакина**, врач-невролог, мл. науч. сотр. Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793> E-mail: [uvakina.ev@nczd.ru](mailto:uvakina.ev@nczd.ru)

**Татьяна Владимировна Подклетнова**, канд. мед. наук, врач-невролог, ст. науч. сотр. Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6415-156X> E-mail: [tvp80@mail.ru](mailto:tvp80@mail.ru)

**Кожевникова Ольга Викторовна**, доктор мед. наук, начальник центра психоневрологии, зав. отделением психоневрологии и нейрореабилитации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8562-6851> E-mail: [fd@nczd.ru](mailto:fd@nczd.ru)

**Бушueva Татьяна Владимировна**, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9893-9291> E-mail: [tbushueva1@yandex.ru](mailto:tbushueva1@yandex.ru)

**Звонкова Наталья Георгиевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, доцент каф. педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», 119435, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0709-1115> E-mail: [zvonkova@nczd.ru](mailto:zvonkova@nczd.ru)

#### Information about the authors:

**Sofia G. Popovich**, MD, junior researcher, neurologist of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9697-500X> E-mail: [popovich.sg@nczd.ru](mailto:popovich.sg@nczd.ru)

**Lyudmila M. Kuzenkova**, PhD, DSci., Prof., Head of the Center for Psychoneurology, Head of Department of Neuropsychiatry and Neurorehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774> E-mail: [kuzenkova@nczd.ru](mailto:kuzenkova@nczd.ru)

**Evgenia V. Uvakina**, MD, junior researcher of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793> E-mail: [uvakina.ev@nczd.ru](mailto:uvakina.ev@nczd.ru)

**Tatyana V. Podkletnova**, MD, PhD, senior researcher of the Center for Child Psychoneurology of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6415-156X> E-mail: [tvp80@mail.ru](mailto:tvp80@mail.ru)

**Olga V. Kozhevnikova**, MD, PhD, DSci., Head of the Center of Psychoneurology, head of the Department of Psychoneurology and neurorehabilitation of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8562-6851> E-mail: [fd@nczd.ru](mailto:fd@nczd.ru)

**Tatiana V. Bushueva**, MD, PhD, DSci., Leading Researcher of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9893-9291> E-mail: [tbushueva1@yandex.ru](mailto:tbushueva1@yandex.ru)

**Natalia G. Zvonkova**, MD, PhD, senior researcher, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, 119435, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0709-1115> E-mail: [zvonkova@nczd.ru](mailto:zvonkova@nczd.ru)