

Опыт наблюдения пациентов с миопатией Дюшенна

Л.И. Минайчева, Е.Ю. Петлина, Е.Г. Равжаева, Г.Н. Сеитова

Научно-исследовательский институт медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр»; Россия, 634050 Томск, Набережная реки Ушайки, 10

Контакты: Лариса Ивановна Минайчева larisa.minaycheva@medgenetics.ru

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – генетически обусловленное фатальное заболевание с неуклонно прогрессирующим течением. Характеризуется отсутствием белка дистрофина или резким снижением (<3 % от нормы) его уровня. В России в последние годы появилось несколько препаратов для патогенетического лечения миодистрофии Дюшенна. К сожалению, данная терапия не является универсальной и может быть назначена пациентам с определенными видами и участками мутаций. Установление точного диагноза в каждом конкретном случае позволит своевременно определить наиболее оптимальную тактику ведения больного, включая эффективные профилактические и реабилитационные мероприятия, получить патогенетическое лечение, а в перспективе – генную терапию. В настоящей статье описаны клинические случаи миопатии Дюшенна у пациентов с различными вариантами мутаций в гене дистрофина на фоне проведения патогенетической терапии.

Ключевые слова: миопатия Дюшенна, ген *DMD*, дистрофин, патогенетическая терапия, пропуск экзонов

Для цитирования: Минайчева Л.И., Петлина Е.Ю., Равжаева Е.Г., Сеитова Г.Н. Опыт наблюдения пациентов с миопатией Дюшенна. Русский журнал детской неврологии 2023;18(2–3):31–7. DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-31-37

Experience of observing patients with Duchenne myopathy

L.I. Minaycheva, E.Yu. Petlina, E.G. Ravzhaeva, G.N. Seitova

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center; 10 Naberezhnaya reki Ushayki, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Larisa Ivanovna Minaycheva larisa.minaycheva@medgenetics.ru

Duchenne muscular dystrophy is a genetically determined fatal disease with a steadily progressive course. It is characterized by the absence or sharp decrease (less than 3 % of the norm) of the dystrophin protein. In recent years, several drugs for pathogenetic treatment of Duchenne myodystrophy have appeared in Russia. Unfortunately, this therapy is not universal and can only be prescribed to patients with certain types and regions of mutations. Establishing an accurate diagnosis for patients will allow timely determination of observation tactics, effective implementation of preventive and rehabilitative measures, and obtaining pathogenetic treatment. Gene therapy is a perspective option. This article describes clinical cases of Duchenne myopathy in patients with different variants of mutations in the dystrophin gene against the background of pathogenetic therapy.

Keywords: Duchenne myopathy, *DMD* gene, dystrophin, pathogenetic therapy, exon skipping

For citation: Minaycheva L.I., Petlina E.Yu., Ravzhaeva E.G., Seitova G.N. Experience of observing patients with Duchenne myopathy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(2–3):31–7. DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-31-37

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – наследственное X-сцепленное рецессивное прогрессирующее заболевание из группы первичных миопатий, которое обусловлено патогенными вариантами (мутациями)

гена дистрофина (*DMD*). Продукт гена *DMD* – белок дистрофин – обеспечивает стабильность мембраны мышечной клетки в цикле сокращение–расслабление. Дистрофин входит в состав трансмембранного белкового комплекса (дистрофин-гликопротеинового ком-

плекса, включающего дистрогликаны, саркогликаны, дистробревины) и располагается на внутриклеточной поверхности сарколеммы рядом с саркомерами, связывая внутриклеточный актиновый цитоскелет и внеклеточный матрикс клетки. Недостаток дистрофина нарушает функционирование дистрофин-гликопротеинового комплекса, что приводит к нестабильности мембран, мышечной дегенерации и некрозу мышечных волокон [18].

Заболевание встречается преимущественно у пациентов мужского пола с частотой 1 случай на 5 тыс. живорожденных мальчиков [5] и общей распространенностью 4,78 случая на 100 тыс. мужчин во всем мире [15].

Основные клинические симптомы заболевания: прогрессирующая мышечная слабость, атрофия мышц, сердечная и дыхательная недостаточность. Двигательные нарушения у пациентов с МДД включают нарушения ходьбы, неуклюжесть и частые падения, трудности при подъеме вверх по лестнице, симптомы Говерса при вставании, псевдогипертрофию икроножных мышц, быстрое формирование контрактур голеностопных суставов, невозможность прыгать, снижение выносливости, задержку моторного развития, ухудшение контроля положения головы, мышечную гипотонию, потерю двигательных навыков, мышечные боли и крампи [8]. У пациентов с МДД присутствуют и немоторные симптомы: задержка речи, нарушения артикуляции, поведенческие проблемы, задержка формирования когнитивных функций [8].

При МДД поражается сердце, кардиомиопатия развивается у пациентов к подростковому возрасту. До половины пациентов с МДД в возрасте 20 лет имеют клинические признаки сердечной недостаточности, возможны нарушения ритма сердца [1].

Мышечная дистрофия Дюшенна имеет тяжелое, неуклонно прогрессирующее течение. В настоящее время наряду с симптоматическим лечением возможно проведение патогенетической терапии у детей с МДД, у которых установлены определенные мутации в гене *DMD* (нонсенс-мутации, делеции экзонов, подлежащих пропуску: экзонов 45, 51 и 53), в недалекой перспективе — проведение генной терапии [12].

Таким образом, актуальными проблемами являются раннее выявление пациентов с МДД, установление точного диагноза и назначение терапии, профилактики осложнений.

Цель настоящего исследования — анализ течения заболевания и клинических симптомов у пациентов с диагнозом МДД, подтвержденным молекулярно-генетическими методами.

Материалы и методы

Мальчики с установленным диагнозом МДД в возрасте от 3 лет 6 мес до 12 лет 11 мес (6 пациентов) наблюдались в отделении наследственных болезней

Медико-генетического центра (Генетической клиники) Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр».

Пациентам с ранней амбулаторной стадией заболевания проведен тест 6-минутной ходьбы [14]. Согласно клиническим рекомендациям [5], амбулаторный пациент — это пациент, способный к самостоятельной ходьбе. В реальной клинической практике принято трактовать «амбулаторность» больных МДД как способность ходить без использования вспомогательных средств и без указания дистанции и времени, а «потерей амбулаторности» считать состояние, при котором пациент вынужден постоянно использовать инвалидное кресло для передвижения как вне дома, так и в домашних условиях [2].

Оценка интеллектуального развития — тест Векслера (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC) — проведена 3 пациентам, в том числе у 1 пациента определялся невербальный интеллектуальный показатель, который оценивался у пациентов с отсутствием речи [7].

Результаты

Под наблюдением находилось 6 пациентов с МДД в возрасте от 3 до 12 лет с различными вариантами мутаций в гене дистрофина (см. таблицу). У 1 пациента обнаружена точковая мутация в гемизиготном состоянии (пациент 6), у остальных — делеции одного и нескольких экзонов гена *DMD*. Во время наблюдения у 2 пациентов старше 12 лет была диагностирована поздняя амбулаторная и поздняя неамбулаторная стадия заболевания (пациенты 1 и 5 соответственно). У остальных детей стадия заболевания оценена как ранняя амбулаторная.

Ретроспективный анализ медицинских документов наблюдаемых детей показал, что задержка моторного развития отмечалась только у 1 пациента (пациент 5), у остальных детей моторное развитие соответствовало возрасту. Задержка развития речи была зарегистрирована у всех, за исключением 1 ребенка (пациент 6).

Моторные симптомы заболевания в виде нарушения ходьбы (эквинусная установка стоп, отклонение туловища назад при ходьбе, уменьшение дистанции непрерывной ходьбы) отмечались в возрасте 1–2 лет у пациентов 1 и 5. У 2 детей моторные симптомы в виде снижения толерантности к физической активности, частых падений при ходьбе, сложности при подъеме по лестнице, изменения паттернов бега, появления миопатических приемов при смене положения тела были замечены родителями в возрасте 5 лет 9 мес и 7 лет (пациенты 3 и 4 соответственно).

У пациента 2, наблюдаемого врачом-инфекционистом с рождения по поводу перинатального контакта по инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, в возрасте 3 мес было выявлено повышение

уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы) в крови. Ребенок более года наблюдался по поводу гепатита неясной этиологии, диагноз МДД был установлен в возрасте 1 года 6 мес. Повышение уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы) у пациента 6 явилось случайной находкой при обследовании по поводу предполагаемой аллергической реакции (наличие которой позже не подтвердилось) в возрасте 3 лет 10 мес. Диагноз МДД у мальчика был установлен через 5 мес, в возрасте 4 лет 3 мес.

Ретроспективно установлено, что первая оценка уровня креатинфосфокиназы (КФК) после диагностики моторных симптомов у пациентов была проведена в период от 10 мес до 1 года 10 мес (пациенты 3, 4, 5). При обследовании детей по поводу повышения концентрации трансаминаз уровень КФК был определен в период от 2 мес до 1 года 3 мес (пациенты 2, 6). Только у 1 мальчика (пациент 1) уровень КФК был оценен сразу после первичной консультации детского кардиолога.

Подробная характеристика описываемых пациентов представлена в таблице.

Как видно из таблицы, у половины детей не был выражен характерный для заболевания симптом — псевдогипертрофия мышц, в том числе мышц голени (пациенты 2, 3 и 4). Возможно, данное обстоятельство связано с конституциональными особенностями или возрастом: у 2 мальчиков с ранней амбулаторной стадией заболевания масса тела была ниже половозрастной нормы (пациенты 3 и 4). В таких случаях видимое отсутствие такого патогномичного симптома заболевания, как псевдогипертрофия мышц голени, увеличивает сроки установления точного диагноза.

Таким образом, период «без диагноза» (время от появления клинических симптомов до установления диагноза) у пациентов значительно варьировал (см. таблицу). Только у 1 ребенка (пациент 6) диагноз верифицирован через 5 мес от обнаружения первых симптомов. У остальных детей данный период занял примерно 1–2 года (пациенты 2, 3 и 4). У 2 мальчиков (пациенты 1 и 5) до установления диагноза прошло около 7 и 8 лет соответственно, что значительно ограничило возможность продления ранней амбулаторной стадии заболевания посредством назначения терапии (симптоматической, патогенетической).

При обследовании детей в отделении наследственных болезней Медико-генетического центра Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» у 2 мальчиков отсутствовали симптомы локальной мышечной слабости, однако была снижена толерантность к ходьбе (пациенты 2, 6). У половины детей были выявлены признаки умеренно выраженной слабости мышц конечностей (пациенты 1, 3, 4). У 1 ребенка слабость мышц была грубо выражена в мышцах конечностей, аксиальной мускулатуре

(пациент 5). У половины пациентов сформированы грубые деформирующие эквинусные контрактуры стоп, голеностопных суставов (пациенты 1, 4, 5), у 2 из них были выявлены многоуровневые контрактуры суставов нижних конечностей (пациенты 1, 5).

Во время наблюдения за состоянием пациентов нами оценивалось актуальное состояние способности к передвижению с использованием теста 6-минутной ходьбы у 4 детей (пациенты 2, 3, 4, 6). Пройденная мальчиками дистанция варьировала от 147 до 400 м. У 2 пациентов ходьба не была оценена ввиду наличия утраты амбулаторности (пациенты 1, 5). Результаты теста коррелируют со степенью выраженности слабости мышц, наличием ортопедических осложнений в виде контрактур суставов нижних конечностей, стадией заболевания.

При госпитализации клиническим психологом оценивалось интеллектуальное развитие детей, в том числе с применением теста Векслера: у 3 мальчиков интеллектуальное развитие соответствовало возрасту (пациенты 1, 3, 6), у 2 диагностирована умственная отсталость легкой и умеренной степени (пациенты 4 и 5). У 1 ребенка оценка интеллекта не была проведена из-за возрастных особенностей (пациент 2, возраст 3 года 6 мес).

Терапию глюкокортикостероидами, а также лекарственные препараты для профилактики/лечения кардиомиопатии получает большая часть пациентов (пациенты 1, 3, 4, 6). Пациент 2 (возраст 3 года 6 мес) не достиг уровня устойчивого развития двигательных навыков, что является противопоказанием для инициации терапии глюкокортикостероидами; возраст ребенка и отсутствие признаков кардиомиопатии также служат причинами отказа от назначения профилактической терапии ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами (возраст до 6 лет). Пациент 5 получает глюкокортикостероиды в сниженной дозе согласно актуальным клиническим рекомендациям; он также был направлен на обследование к врачу-кардиологу для выбора терапии с целью кардиопротекции.

За период 2022–2023 гг. всем пациентам была рекомендована патогенетическая терапия: казимерсен (пациенты 1, 2), вилтоларсен (пациент 3), голодирсен (пациент 4), этеплирсен (пациент 5), аталурен (пациент 6). В настоящее время 2 пациента получают патогенетическую терапию (пациенты 3 и 6). Длительность патогенетической терапии у пациента 3 составляет 16 мес (вилтоларсен), у пациента 6 — 5 мес (аталурен). За период наблюдения у 1-го пациента (пациент 3) отмечается небольшое снижение мышечной силы в виде увеличения количества миопатических приемов при движениях, небольшого снижения дистанции при тесте 6-минутной ходьбы. У 2-го пациента (пациент 6) динамика в показателях моторной деятельности отсутствует.

Остальным пациентам (1, 2, 4, 5) иницировано начало патогенетической терапии.

Характеристика симптомов заболевания у пациентов с миопатией Дюшенна
Characteristics of the disease symptoms in patients with Duchenne myopathy

Показатель Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4	Пациент 5 Patient 5	Пациент 6 Patient 6
Возраст Age	12 лет 11 мес 12 years 11 months	3 года 6 мес 3 years 6 months	7 лет 9 мес 7 years 9 months	8 лет 3 мес 8 years 3 months	12 лет 10 мес 12 years 10 months	5 лет 2 мес 5 years 2 months
Мутации в гене <i>DMD</i> в гемизиготном состоянии Hemizygous <i>DMD</i> gene mutation	Делеция экзонов 46, 47 Deletion of exons 46, 47	Делеция экзонов 46–48 Deletion of exons 46–48	Делеция экзонов 49–52 Deletion of exons 49–52	Делеция экзонов 49–52 Deletion of exons 49–52	Делеция экзона 50 Deletion of exons 50	Патогенный вариант с.5689G>T (p.Glu1897Ter) Pathogenic variant с.5689G>T (p.Glu1897Ter)
Стадия заболевания Disease phase	Поздняя амбулаторная Late ambulatory	Ранняя амбулаторная Early ambulatory	Ранняя амбулаторная Early ambulatory	Ранняя амбулаторная Early ambulatory	Поздняя амбулаторная Late ambulatory	Ранняя амбулаторная Early ambulatory
Задержка моторного развития Motor delay	–	–	–	–	+	–
Задержка речевого развития Speech delay	+	+	+	+	+	–
Возраст появления симптомов/ установления диагноза Age at symptom onset/diagnosis	1 год/8 лет 1 year/8 years	3 мес/ 1 год 6 мес 3 months/ 1 year 6 months	5 лет 9 мес/ 6 лет 7 мес 5 years 9 months/ 6 years 7 months	7 лет/8 лет 7 years/8 years	1 год 6 мес/ 9 лет 5 мес 1 year 6 months/ 9 years 5 months	2 года/ 4 года 2 years/ 4 years
Период «без диагноза» Time to diagnosis	7 лет 7 years	1 год 6 мес 1 year 6 months	10 мес 10 months	1 год 1 year	7 лет 11 мес 7 years 11 months	2 года 2 years
Псевдогипертрофия мышц Muscular pseudohypertrophy	+	–	–	–	+	+
Прием глюкокортикостероидов Glucocorticosteroid therapy	+	–	+	+	–	+
Профилактика/лечение кардиомиопатии Prevention/treatment of cardiomyopathy	+	–	+	+	+	–
Вторичная кардиомиопатия Secondary cardiomyopathy	–	–	–	+	+	–
Интеллектуальное развитие/ значение IQ Intellectual development/IQ value	Среднее/IQ 92 Average/IQ 92	Соответствует возрасту/оценка не проводилась Age-appropriate/ not assessed	Соответствует возрасту/оценка не проводилась Age-appropriate/ not assessed	Умственная отсталость легкой степени/ НИП 69 баллов Mild intellectual dis- ability/NVIQ score 69	Умственная отсталость умерен- ной степени/ IQ 56, ВИП 60, НИП 61 балл Moderate intellectual disability/IQ 56, VIQ score 60, NVIQ score 61	Среднее/IQ 95 Average/IQ 95
Тест 6-минутной ходьбы Six-minute walk test	Не проведен (не может пройти без остановки >70 м) Not performed (cannot pass >70 m without stopping)	242 м 242 m	325 м 325 m	147 м 147 m	Не проведен (утрачена способ- ность к самостоятельному перемещению) Not performed (cannot move independently)	400 м 400 m

Примечание. НИП – невербальный интеллектуальный показатель (оценка проводится у пациентов с отсутствием речи); ВИП – вербальный интеллектуальный показатель.
Note. NVIQ – nonverbal intelligence quotient (for patients with no speech); VIQ – verbal intelligence quotient.

Обсуждение

У пациентов с подтвержденным молекулярно-генетическими методами диагнозом МДД проведен анализ течения заболевания и клинических симптомов.

Почти у всех детей, за исключением одного, отмечалась задержка развития речи, при этом задержка моторного развития была только у 2 мальчиков (пациенты 1 и 5). Для МДД характерно наличие немоторных симптомов, которые могут появляться даже раньше двигательных нарушений. Именно с задержкой речевого развития, проблемами с произношением, поведенческими нарушениями дети с МДД идут на прием к педиатру или логопеду, другим специалистам, затем позднее, при появлении моторных симптомов, — к неврологу [6]. Кроме того, при МДД у пациентов наблюдаются эмоциональные и поведенческие нарушения: расстройства аутистического спектра (21 %), гиперактивность (24 %), нарушение внимания (44 %), интернализация (24 %) и экстернализация (15 %) [17].

Моторные симптомы у 2 из 6 наблюдаемых пациентов появились в возрасте 1–2 лет, еще у 2 детей — после 5 лет (см. таблицу). Отмечается полиморфизм клинических проявлений: у половины пациентов (с различными вариантами мутаций в гене дистрофина) внешне не была выражена псевдогипертрофия мышц. Отсутствие четких корреляций между генотипом и фенотипом характерно для заболевания МДД. Так, при анализе данных о фенотипических проявлениях мутаций в гене дистрофина показано, что одни и те же мутации могут реализовываться различными клиническими фенотипами [3].

Недостаточная настороженность при выявлении необъяснимого повышения уровня печеночных ферментов в отношении наличия у пациента мышечной дистрофии затрудняет установление диагноза МДД. Рутинное исследование уровня КФК не всегда проводится своевременно. Так, из наблюдаемых нами 6 пациентов только 1 ребенок был направлен врачом на биохимический анализ этого фермента после первичной консультации.

В ряде исследований установлено, что при наличии типичных клинических проявлений МДД средняя продолжительность периода с момента возникновения заболевания (первых симптомов) до установления диагноза варьирует от 1,6 до 2,5 года [8, 24]. В нашем наблюдении продолжительность периода от появления первых симптомов до установления диагноза варьирует значительно: от 5 мес до 8 лет. В настоящее время значительно расширились возможности методов молекулярной диагностики МДД; тем не менее средний возраст установления молекулярного диагноза заболевания (период 2008–2022 гг.) остается без изменений и составляет 6–8 лет [4].

Раннее выявление пациентов и установление точного диагноза дают возможность повысить эффектив-

ность лечения. Создание таргетных препаратов — лекарств направленного действия (target — цель, мишень) для лечения определенных заболеваний — является одним из перспективных направлений современной фармакологии. В настоящее время для лечения пациентов с МДД применяются препараты таргетной, патогенетической терапии при определенных мутациях, вызывающих МДД. Большая часть этих препаратов в РФ пока не зарегистрированы.

Задача патогенетической терапии заключается в замедлении прогрессирования заболевания, для того чтобы перевести aggressively протекающую МДД в более доброкачественную по клиническим проявлениям миодистрофию Беккера, улучшить качество жизни пациента.

Одним из первых препаратов, направленных на преодоление преждевременных стоп-кодонов в случае нонсенс-мутаций в гене дистрофина, стал аталурен. Предполагаемый механизм действия аталурена основан на ингибировании факторов терминации трансляции белка дистрофина, приводящих к полной остановке синтеза белка дистрофина [13, 22]. Действуя на этапе трансляции белка в рибосоме, аталурен позволяет считывать информацию с мРНК, и в результате, несмотря на наличие преждевременного стоп-кодона, образуется функциональный дистрофин. Аталурен показывает хороший профиль безопасности, а также пролонгирует период амбулаторности у пациентов и сохраняет функцию легких [16]. Следует отметить, что терапия аталуреном возможна для пациентов с нонсенс-мутациями в гене дистрофина. По данным последнего исследования, такие мутации в российской популяции составляют около 12 % от общего числа мутаций гена *DMD* [4]. Согласно этому же исследованию, доля делеций в гене *DMD*, нарушающих рамку считывания, выявленных за 2019–2022 гг., составила 35 % [4]. Важность определения делеций обусловлена возможностью проведения патогенетической терапии при некоторых вариантах делеций. В настоящее время в России доступно несколько препаратов для экзон-скиппинг-терапии: касимерсен (экзон 45), этеплирсен (экзон 51), вилтоларсен и голодирсен (экзон 53). Все препараты этой группы представляют цепочку антисмысловых нуклеотидов, которые специфически связываются с пре-мРНК, исключают соседний с делеционным участком экзон и восстанавливают открытую рамку считывания. В результате препарат-индуцированного пропуска экзона транслируется усеченный, но полностью функциональный белок дистрофин [23, 25]. По результатам самого продолжительного, 4-летнего исследования препарата этой группы — вилтоларсена, у пациентов значительно повышается уровень дистрофин-положительных миофибрилл, улучшаются показатели функциональных тестов, что влияет на пролонгацию периода амбулаторности и качество жизни пациента.

Вместе с тем препарат продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности. Все зарегистрированные нежелательные явления были средней или легкой степени тяжести и не потребовали отмены терапии или снижения дозы. Серьезных нежелательных явлений или случаев летального исхода на фоне терапии зарегистрировано не было. В течение этого исследования ни один ребенок не утратил амбулаторности [9–11, 19].

Самой «молодой» на сегодняшний день является генная терапия, одобренная американским регулятором FDA (Food and Drug Administration), благодаря которой в организме пациента синтезируется экзогенный микродистрофин [25]. Свойства препарата таковы, что он подходит почти при всех мутациях. Из-за ограничений размера вставки в аденоассоциированном векторе не может использоваться полноразмерный дистрофин (ген дистрофина — один из самых больших, состоит из 79 экзонов). Микродистрофин должен сохранять большинство функций дистрофина, однако ему еще предстоит продемонстрировать эффективность в реальной клинической практике. В силу новизны не все исследования еще завершены, а результаты проведенных исследований противоречивы. Так, в одном из исследований этого препарата не отмечено улучшения результатов функциональных тестов [20], хотя в последующем было выявлено улучшение по данным теста «Северная звезда» [21]. Следует отметить, что одобрение препарат микродистрофина получил на

основании завершенной II фазы клинических исследований. В настоящее время продолжается исследование препарата с целью подтверждения его безопасности и эффективности.

Выводы

Наблюдение пациентов с МДЦ с ретроспективной оценкой течения заболевания позволило установить, что видимое отсутствие у детей такого патогномичного симптома заболевания, как псевдогипертрофия мышц голени, увеличивает сроки установления точного диагноза. В большинстве случаев не оценивается уровень КФК при появлении симптомов миопатии, что значительно осложняет диагностический поиск и существенно задерживает установление точного диагноза и, если возможно, инициацию патогенетической терапии. Если у ребенка есть любые моторные симптомы, характерные для мышечной слабости, но отсутствует характерный фенотип (псевдогипертрофия мышц, в том числе мышц голени), при первом визите у любого врача (особенно невролога и ортопеда) пациенту, особенно мужского пола, необходимо рекомендовать проведение исследования уровня КФК в крови.

Раннее выявление и лечение дают возможность пациентам продлить период амбулаторной стадии, получить патогенетическую, а в недалеком будущем — генную терапию, улучшить качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Архипова Е.Н. Поражения сердца при нервно-мышечных заболеваниях у детей. Нервно-мышечные болезни 2015;5(4):10–5. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-10-15 Arkhipova E.N. Cardiac lesions in neuromuscular diseases in children. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2015; 5(4):10–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-10-15
- Гремякова Т.А., Артемьева С.Б., Вашакмадзе Н.Д. 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. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18 Gremyakova T.A., Artemyeva S.B., Vashakmadze N.D. et al. Ambulatory and non-ambulatory stages of Duchenne muscular dystrophy: crucial role of these definitions in the comprehensive assessment of patients' condition. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2022;12(2):10–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18
- Зотова Е.Д., Решетов Д.А., Жерновков В.Е. и др. Анализ фенотипических проявлений делеций в гене дистрофина в контексте эффективности пропуска экзонов как метода терапии наследственных дистрофинопатий. Вестник РГМУ 2016;3:23–9. DOI: 10.24075/brsmu.2016-03-03 Zotova E.D., Reshetov D.A., Zhernovkov V.E. et al. Analysis of phenotypic manifestations of dystrophin gene deletions in the context of exon skipping efficacy as a treatment for hereditary dystrophinopathies. Vestnik RGMU = Bulletin of Russian State Medical University 2016;3:23–9. (In Russ.). DOI: 10.24075/brsmu.2016-03-03
- Зинина Е.В., Булах М.В., Рыжкова О.П. и др. Изменение спектра выявленных мутаций в гене DMD в зависимости от методических возможностей лаборатории. Нервно-мышечные болезни 2023;13(1):33–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43 Zinina E.V., Bulakh M.V., Ryzhkova O.P. et al. Changes in the spectrum of detected DMD gene mutations depending on the methodological laboratory capacity. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(1):33–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43
- Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера. Клинические рекомендации. 2023. Progressive Duchenne muscular dystrophy. Progressive Becker muscular dystrophy. Clinical guidelines 2023. (In Russ.)
- Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Пак Л.А. и др. Дифференциальный диагноз мышечной дистрофии Дюшенна. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна 2021;2(3):159–66. DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-3-159-166 Kurenkov A.L., Kuzenkova L.M., Pak L.A. et al. Differential diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. Nevrologicheskiy zhurnal im. L.O. Badalyana = L.O. Badalyan Neurological Journal 2021;2(3):159–66. (In Russ.). DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-3-159-166
- Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И. Тест Векслера: детский вариант: измерение уровня развития интеллекта. Методическое руководство. СПб.: Госстандарт России, «Иматон», 2020. 106 с.

- Filimonenko Yu.I., Timofeev V.I. Wechsler Intelligence Scale for Children: measuring intelligence. Methodological guideline. Saint Petersburg: Gosstandart Rossii, «Imaton», 2020. 106 p. (In Russ.)
8. Cialfoni E., Fox D.J., Pandya S. et al. Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr* 2009;155(3):380–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.02.007
 9. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Long-term functional efficacy and safety of viltolarsen in patients with duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2022;9:493–501. DOI: 10.3233/JND-220811
 10. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping. A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020;77(8):982–91. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264
 11. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Efficacy and safety of viltolarsen in boys with duchenne muscular dystrophy: Results from the phase 2, open-label, 4-year extension study. *J Neuromuscul Dis* 2023;10(3):439–47. DOI: 10.3233/JND-221656
 12. Happi Mbakam C., Lamothe G., Tremblay J.P. Therapeutic strategies for dystrophin replacement in Duchenne muscular dystrophy. *Front Med* 2022;9:859930. DOI: 10.3389/fmed.2022.859930
 13. Huang S., Bhattacharya A., Ghelfi M. et al. Ataluren binds to multiple protein synthesis apparatus sites and competitively inhibits release factor-dependent termination. *Nat Commun* 2022;13(1):2413. DOI: 10.1038/s41467-022-30080-6.
 14. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111–7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
 15. Mah J.K., Korngut L., Dykeman J. et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2014;24(6):482–91. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.03.008
 16. Mercury E., Osorio A.N., Muntoni F. 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. DOI: 10.1007/s00415-023-11687-1
 17. Osorio A.N., Cantillo J.M., Salas A.C. et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia* 2019;34(7):469–81. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.01.001
 18. Reilly M.M., Hanna M.G. Genetic neuromuscular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(Suppl 2):II12–21. DOI: 10.1136/jnnp.73.suppl_2.ii12
 19. Roshmi R.R., Yokota T. Viltolarsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drugs Today* 2019;55(10):627–39. DOI: 10.1358/dot.2019.55.10.3045038
 20. Sarepta Therapeutics Announces Top-line Results for Part 1 of Study 102 Evaluating SRP-9001, its Investigational Gene Therapy for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. Available at: www.investorrelations.sarepta.com/news-releases/news-release-details/sarepta-therapeutics-announces-top-line-results-part-1-study-102.
 21. Sarepta Therapeutics' SRP-9001 Shows Sustained Functional Improvements in Multiple Studies of Patients with Duchenne. Available at: www.investorrelations.sarepta.com/news-releases/news-release-details/sarepta-therapeutics-srp-9001-shows-sustained-functional.
 22. Siddique N., Sonenberg N. Proposing a mechanism of action for ataluren. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(44):12353–5. DOI: 10.1073/pnas.1615548113
 23. Takeda S., Clemens P.R., Hoffman E.P. Exon-skipping in Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2021;8:343–58. DOI: 10.3233/JND-210682
 24. Van Ruiten H.J., Straub V., Bushby K., Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: A retrospective case note review. *Arch Dis Child* 2014;99(12):1074–7. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306366
 25. Wilton-Clark H., Yokota T. Biological and genetic therapies for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opin Biol Ther* 2023;23(1):49–59. DOI: 10.1080/14712598.2022.2150543

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.И. Минайчева / L.I. Minaycheva: <https://orcid.org/0000-0002-1752-2521>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (Научно-исследовательский институт медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр»).

Funding. The study was performed without external funding. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of Russia (Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Compliance with patients' rights and rules of bioethics. The parents of the patients signed written informed consent for the publication of their data.

Статья поступила: 06.11.2023. **Принята к публикации:** 22.11.2023.

Article submitted: 06.11.2023. **Accepted for publication:** 22.11.2023.