

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-102-107>

# Положительный опыт лечения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, вызванной нонсенс-мутацией: семейный клинический случай

**Л.С. Краева<sup>1</sup>, Е.В. Фадеева<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;<sup>2</sup>ОГАУЗ «Детская больница № 1»; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 4**Контакты:** Людмила Сергеевна Краева [lskraeva@yandex.ru](mailto:lskraeva@yandex.ru)

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – тяжелое генетическое заболевание, вызванное мутациями в гене дистрофина (*DMD*), которые приводят к значительному снижению или полному отсутствию одноименного белка в мышечных волокнах. Заболевание проявляется у мальчиков с возраста 2–5 лет в виде прогрессирующей мышечной слабости, кардиомиопатии и дыхательной недостаточности. В результате прогрессирования пациенты теряют способность передвигаться к подростковому возрасту и погибают на 3-м десятилетии от сердечно-легочных осложнений. Однако своевременно начатая патогенетическая терапия мышечной дистрофии Дюшенна позволяет продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество. В связи с этим очень важны ранняя диагностика заболевания и раннее начало патогенетической терапии.

В статье описаны 2 клинических случая заболевания родных братьев с дебютом в 2 года и разным возрастом установления диагноза. Патогенетическая терапия в 1-м случае позволила продлить амбулаторность пациента и улучшить качество его жизни, а ранняя диагностика и начало патогенетической терапии во 2-м случае позволили избежать прогрессирования болезни и способствовали выработке новых моторных навыков. Представленные клинические случаи демонстрируют необходимость ранней диагностики заболевания еще до начала клинических проявлений.

**Ключевые слова:** мышечная дистрофия Дюшенна, ген *DMD*, дистрофин, патогенетическая терапия, Трансларна, аталурен

**Для цитирования:** Краева Л.С., Фадеева Е.В. Положительный опыт лечения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, вызванной нонсенс-мутацией: семейный клинический случай. Нервно-мышечные болезни 2024;14(3):102–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-102-107>

## Positive experience in treating patients with Duchenne muscular dystrophy caused by a nonsense mutation: family clinical case

**L.S. Kraeva<sup>1</sup>, E.V. Fadeeva<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia<sup>2</sup>Children's Hospital No. 1; 4 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia**Contacts:** Ljudmila Sergeevna Kraeva [lskraeva@yandex.ru](mailto:lskraeva@yandex.ru)

Duchenne muscular dystrophy is a severe genetic disease caused by mutations in the dystrophin gene (*DMD*), which lead to a significant decrease or complete absence of the protein of the same name in muscle fibers. The disease manifests itself in boys from the age of 2–5 years in the form of progressive muscular weakness, cardiomyopathy and respiratory failure. As a result of progression, patients lose the ability to move by adolescence and die in the third decade from cardiopulmonary complications. However, timely pathogenetic therapy for Duchenne muscular dystrophy can prolong the life of patients and improve its quality. In this regard, early diagnosis of the disease and early initiation of pathogenetic therapy are very important.

The article describes two clinical cases of the disease in siblings with onset at 2 years of age and different ages of diagnosis. Pathogenetic therapy in the first case made it possible to prolong the patient's outpatient stay and improve

the quality of life, and early diagnosis and initiation of pathogenetic therapy in the second case avoided disease progression and contributed to the development of new motor skills. The presented clinical case demonstrates the need for early diagnosis of the disease even before the onset of clinical manifestations.

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy, DMD gene, dystrophin, pathogenetic therapy, Translarna, ataluren

**For citation:** Kraeva L.S., Fadeeva E.V. Positive experience in treating patients with Duchenne muscular dystrophy caused by a nonsense mutation: family clinical case. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2024;14(3):102–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-102-107>

Мышечная дистрофия Дюшенна — тяжелое генетическое заболевание, при котором недостаточное количество дистрофина становится причиной прогрессирующей мышечной слабости, кардиомиопатии и дыхательной недостаточности. Заболевание обусловлено патогенными вариантами в гене дистрофина (*DMD*), что приводит к снижению или полному отсутствию одноименного белка в мышечных волокнах [1, 2]. Поражая преимущественно мальчиков, мышечная дистрофия Дюшенна манифестирует в раннем детском возрасте, приводя к потере способности передвигаться самостоятельно к 10–12 годам, сердечно-легочным осложнениям и летальному исходу [3]. Основной характеристикой заболевания является прогрессирующая мышечная слабость, деградация мышц, начинающаяся в проксимальных, а затем и в дистальных отделах конечностей [4, 5].

Мышечная дистрофия Дюшенна — неуклонно прогрессирующее заболевание, в котором выделяют 5 стадий: бессимптомную, раннюю амбулаторную, позднюю амбулаторную, раннюю и позднюю неамбулаторную [6]. Установление диагноза обычно происходит на момент появления симптомов заболевания, таких как частые падения, трудности при подъеме по лестнице или беге [5]. При этом важно помнить о том, что даже на бессимптомной стадии заболевание можно заподозрить у мальчика с изменениями в биохимическом анализе крови, в частности при повышенной активности креатинфосфокиназы, необъяснимом повышении уровней трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) или семейном анамнезе [6]. Наличие в Российской Федерации бесплатной диагностической молекулярно-генетической программы (телефон горячей линии 8-800-100-1760), которая действует на всей территории страны, позволяет врачу из любого региона подтвердить или исключить жизнеугрожающий диагноз мышечной дистрофии Дюшенна.

Знание основных клинических и лабораторных симптомов заболевания, настороженность в отношении мальчиков с задержкой темпового развития и использование диагностической программы должны существенно сократить время на диагностический поиск, установление окончательного диагноза и сохранить качество жизни пациентов.

В данной публикации мы описываем семейный случай прогрессирующей мышечной дистрофии Дю-

шенна (ПМД) у 2 братьев из Томской области, рожденных от близкородственного брака.

Пациенты — 2 брата из одной семьи с подтвержденным диагнозом мышечной дистрофии Дюшенна. Пациентам проводились клиническая оценка состояния, неврологического статуса, исследование по оценочным шкалам (тест 6-минутной ходьбы (6MWT), тест подъема из положения лежа, тесты подъема/спуска на 4 ступеньки, шкала «Северная звезда» (North Star Ambulatory Assessment, NSAA)). Для лечения использован препарат патогенетической терапии Трансларна (аталурен) в порошках для перорального приема.

### Клинический случай 1

**Пациент А., 2011 г.р. (старший брат), рожден от 1-й беременности, 1-х родов в срок 40 нед. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. До года ребенок рос и развивался соответственно возрасту: начал держать голову с 2,5 мес, сидеть с 7 мес, пошел самостоятельно в 13 мес. Речь фразовая с 2 лет. С 3 лет (с 2014 г.) родители стали замечать у ребенка ухудшение походки, трудности при езде на велосипеде. Мальчик не мог прыгать, хуже поднимался по лестнице, появилась слабость в ногах. В возрасте 6 лет изменилась походка, ребенок стал нагружать передние отделы стоп, отмечалась псевдогипертрофия икроножных мышц. По данным биохимического анализа крови, проведенного в сентябре 2017 г., уровень креатинфосфокиназы составил 11 490 Ед/л (норма 30–200 Ед/л), в октябре 2017 г. — 5652 Ед/л. С учетом результатов анализов и клинических проявлений был заподозрен диагноз мышечной дистрофии Дюшенна. Ребенок был направлен на молекулярно-генетическое исследование в Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра — поиск частых делеций и дупликаций в гене *DMD* (метод MLPA): делеций/дупликаций не выявлено. После чего было проведено секвенирование гена *DMD* в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова, по результатам которого выявлен нонсенс-вариант в 21-м экзоне гена *DMD* с.2665C>T, на уровне белка p.Arg.889Ter, в гомозиготном состоянии с формированием стоп-кодона UGA.**

С 15 мая 2018 г. (7 лет) пациенту инициирована терапия глюкокортикостероидами. В июле 2019 г. ребенок был включен в клиническое исследование по изучению эф-

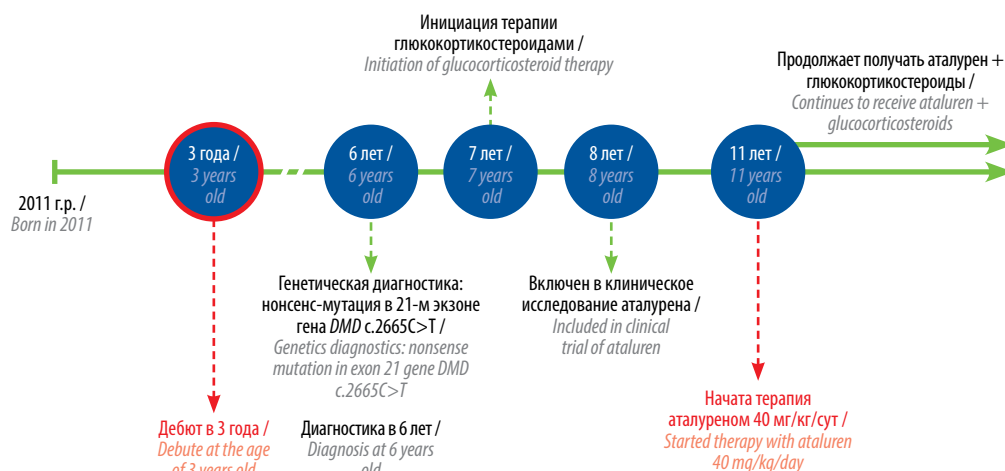


Рис. 1. Этапы диагностики и терапии мышечной дистрофии Дюшенна пациента А.

Fig. 1. Stages of diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy in patient A.

фективности и безопасности препарата Трансларна (аталурен) в Москве, последний визит в рамках исследования состоялся 28.03.2022.

С сентября 2022 г. (в возрасте 11 лет) было начато патогенетическое лечение препаратом Трансларна (аталурен) в стандартной дозе 40 мг/кг/сут, которое продолжается по настоящее время. Также ребенок получает регулярно курсы реабилитации: растяжки верхних и нижних конечностей, лечебную физкультуру, дыхательную гимнастику.

Этапы диагностики и терапии пациента приведены на рис. 1.

Объективный статус от 04.2024 (13 лет): повышенного питания, масса тела 65,3 кг, рост 149 см. Индекс массы тела — 29,41 кг/м<sup>2</sup>, частота сердечных сокращений — 92–98 в минуту, артериальное давление — 130/75 мм рт. ст. Походка вперевадку. Нарушение осанки, грудной кифоз, поясничный гиперлордоз. На носках ходить может, на пятках — нет. Приседает и встает с помощью приемов Говерса. Бегаёт неуклюже. Прыгать на двух ногах может невысоко, на одной — не может. При подъёме по лестнице держится за перила, самостоятельная ходьба сохранена. Отмечаются эквинусная деформация стоп, контрактуры голеностопных суставов до 90°. Речь не изменена. Тонус в верхних конечностях снижен. Сила в проксимальных отделах рук — 4 балла, симптом вялых надплечий. Сила в мышцах предплечий — 4 балла, в дистальных отделах рук — 5 баллов. Рефлексы с рук низкие, равны. В ногах тонус снижен, легкое переразгибание в коленных суставах. Сила в проксимальных отделах ног — 3 балла, в стопах — 4 балла. Рефлексы коленные не вызываются, ахилловы рефлексы средней живости, равны. Патологические рефлексы отсутствуют. Чувствительность интактна. Тазовые функции не нарушены.

В динамическом наблюдении за пациентом применяется мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов разных направлений: невролога, кардиолога,

эндокринолога, гастроэнтеролога, пульмонолога, офтальмолога и других с целью назначения и коррекции сопутствующей терапии, профилактики осложнений. Наблюдается кардиологом с диагнозом «кардиопатия у ребенка с ПМД» (снижение сократительной способности миокарда, легкая синусовая тахикардия). Получает кардиопротективную терапию бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и диуретики.

На фоне проводимой терапии улучшилась походка, ребенок стал меньше уставать, проходит большие расстояния. Нежелательных явлений во время терапии препаратом Трансларна выявлено не было.

Проведена оценка по функциональным шкалам. По шкале «Северная звезда» в динамике отмечается снижение функциональных возможностей пациента с 22 баллов (09.11.2021) до 19 баллов (29.04.2024).

При проведении теста 6-минутной ходьбы отмечается постепенное снижение пройденного расстояния с 422 м (09.11.2021) до 363 м (29.04.2024).

При проведении тестов на подъем/спуск на 4 ступеньки отмечается стабильный результат: время подъема составило в динамике 12 с в 2021 г. и 11 с в 2022 и 2024 гг., время спуска оставалось стабильным в указанные годы — 12 с. Для подъема из положения лежа пациенту также требуется все больше времени — 5,3 с (09.11.2021), 6,5 с (15.08.2022) и 11,7 с (29.04.2024).

## Клинический случай 2

**Пациент Б., 2018 г.р.** (младший брат), рожден от 4-й физиологической беременности, 3-х срочных родов. Роды в срок, масса тела при рождении 3650 г, рост 55 см, оценка по шкале Апгар — 9/9 баллов. Моторное развитие по возрасту, начало самостоятельной ходьбы с 13 мес. Речь по возрасту.

В возрасте 3 лет мать отметила у ребенка нарушение походки, трудности при подъеме по лестнице и при-

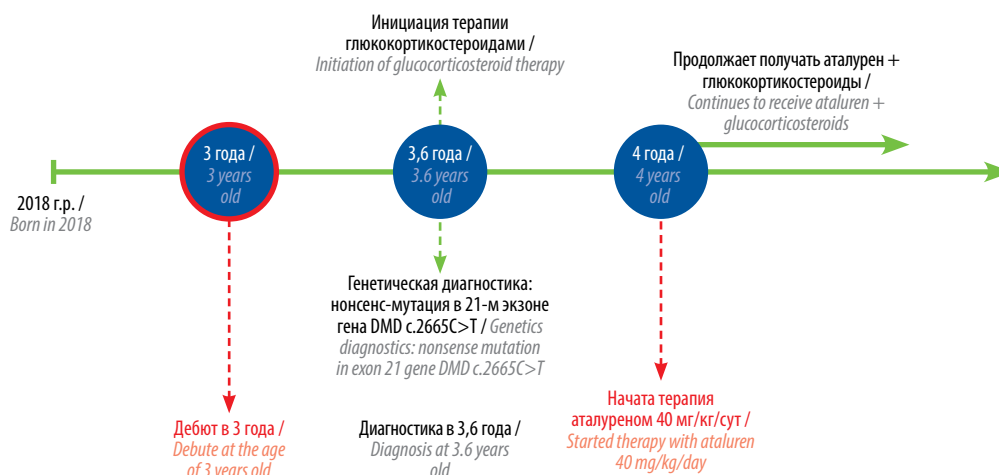


Рис. 2. Этапы диагностики и терапии мышечной дистрофии Дюшенна пациента Б.

Fig. 2. Stages of diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy in patient B.

седании. С учетом наследственного анамнеза была проведена ДНК-диагностика (поиск ранее выявленного в семье патогенного варианта), подтвержден nonsense-вариант в 21-м экзоне гена DMD c.2665C>T, на уровне белка p.Arg.889Ter, в гемизиготном состоянии с формированием стоп-кодона UGA, установлен диагноз ПМДД. С марта 2022 г. (в возрасте 3,6 года) начата терапия глюкокортикостероидами. С августа 2022 г. (4 года) иницирована патогенетическая терапия препаратом Трансларна (аталурен) в дозе 40 мг/кг/сут ежедневно.

Этапы диагностики и терапии пациента приведены на рис. 2.

Наследственный анамнез: у старшего брата ПМДД, средняя девочка здорова и не является носителем, мать детей является носителем варианта, отец здоров (рис. 3).

Объективный статус от 04.2024 (6 лет): масса тела 23 кг, рост 114 см, индекс массы тела — 17,62 кг/м<sup>2</sup>. Походка утиная, слегка переваливается. Стопы вальгусные, плоскостопие. Суставы без деформаций. Псевдогипертрофия икроножных мышц. Бегают и прыгают неловко. На пятках и носках ходит. Может присесть и встать без использования приемов Говерса. С пола поднимается с использованием приемов Говерса. Речь не изменена. Тонус в руках снижен больше в проксимальных отделах. Сила в руках не изменена, 5 баллов во всех мышечных группах. Рефлексы с рук средней живости, равны. В ногах тонус снижен. Сила в дистальных отделах — 5 баллов, в проксимальных — 4 балла. Рефлексы коленные вызываются, ахилловы рефлексы снижены, равны. Патологические рефлексы отсутствуют. Наблюдается кардиологом с диагнозом «кардиопатия у ребенка с ПМДД, легкая синусовая тахикардия». Получает кардиопротективную терапию.

При проведении оценки по функциональной шкале «Северная звезда» отмечается улучшение функциональных возможностей пациента с приростом баллов в динамике от 26 (20.09.2022) до 31 (26.05.2023 и 30.04.2024).

При оценке по тесту 6-минутной ходьбы отмечается увеличение пройденного расстояния с 388 м (09.11.2021) до 393,5 м (29.04.2024).

При проведении тестов на подъем/спуск на 4 ступеньки также отмечается положительная динамика в виде уменьшения времени подъема с 3,2 с (09.2022) до 3 с (05.2023) и 2,5 с (04.2024), время спуска на 4 ступени сократилось с 3 с (09.2022) до 2,22 с (04.2024), время подъема из положения лежа — с 5,5 с (09.2022) до 3,61 с (04.2024).

Результаты оценки пациентов по шкалам на фоне терапии приведены в табл. 1.

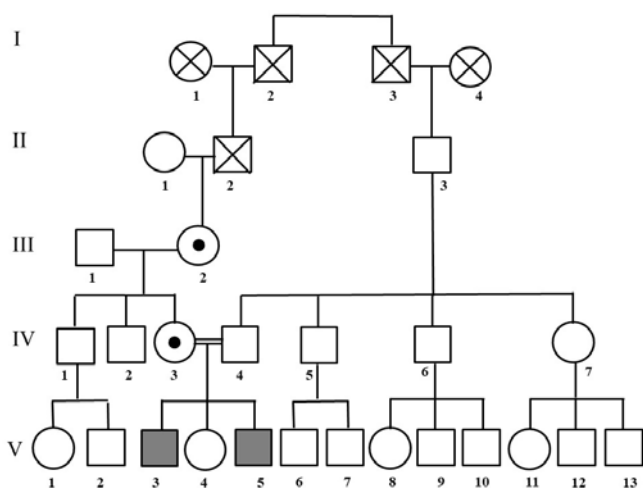


Рис. 3. Родословная семьи с 2 детьми с мышечной дистрофией Дюшенна. Тип наследования заболевания: X-сцепленный. IV,4 — отец пациентов, здоров; IV,3 — мать пациентов, носитель мутации; V,3 — пробанд, пациент А.; V,4 — дочь, здорова; V,5 — пробанд, пациент Б.

Fig. 3. Pedigree of a family with 2 children with Duchenne muscular dystrophy. Type of inheritance of the disease: X-linked. IV,4 — father of patients, healthy; IV,3 — mother of patients, mutation carrier; V,3 — proband, patient A.; V,4 — daughter, healthy; V,5 — proband, patient B.

Таблица 1. Оценка пациентов по шкалам на фоне терапии  
Table 1. Assessment of patients according to scales during therapy

| Оценочная шкала<br>Rating scale                                            | Пациент А. (13 лет)<br>Patient A. (13 years old) |            |            | Пациент Б. (6 лет)<br>Patient B. (6 years old) |            |            |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------------------------|------------|------------|
|                                                                            | 09.11.2021                                       | 15.08.2022 | 29.04.2024 | 20.09.2022                                     | 26.05.2023 | 30.04.2024 |
| Тест 6-минутной ходьбы, м<br>6-minute walk test, m                         | 422                                              | 384        | 363        | 388                                            | 375        | 393,5      |
| Подъем из положения лежа, с<br>Lifting from a prone position, s            | 5,3                                              | 6,5        | 11,71      | 5,5                                            | 4,1        | 3,61       |
| Подъем на 4 ступеньки, с<br>Climbing 4 steps, s                            | 12                                               | 11         | 11         | 3,2                                            | 3,0        | 2,49       |
| Спуск на 4 ступеньки, с<br>Descent 4 steps, s                              | 12                                               | 12         | 12         | 3,0                                            | 2,5        | 2,22       |
| Шкала «Северная звезда», баллы<br>North Star Ambulatory Assessment, points | 22                                               | 20         | 19         | 26                                             | 31         | 31         |

Несмотря на то, что между первыми симптомами/проявлениями болезни у старшего брата и установлением диагноза прошло около 3 лет, назначение патогенетической терапии препаратом Трансларна (аталурен) при ПМДД, вызванной нонсенс-вариантом, позволило до настоящего времени сохранить амбулаторность пациента. Учитывая семейный анамнез, младшему брату диагноз был установлен гораздо раньше, а патогенетическая терапия назначена с 4 лет. На фоне проводимого лечения у младшего брата отсутствует прогрессирование заболевания, мальчик научился бегать и прыгать, наблюдается нарастание мышечной силы и выносливости, увеличился темп ходьбы, отсутствуют контрактуры в голеностопных суставах.

Описанные клинические случаи демонстрируют важность ранней диагностики ПМДД, от которой

напрямую зависит своевременное назначение терапии, позволяющей продлить амбулаторность пациентов, увеличить время до развития осложнений основного заболевания и продлить жизнь пациента с сохранением ее качества. Настороженность врачей первичного звена в отношении детей мужского пола с нарушением моторных функций, отставанием в развитии, отклонениями в биохимическом анализе крови, в частности с повышением уровня креатинфосфокиназы, позволит сократить время до установления жизнеугрожающего диагноза ПМДД. Учитывая современные возможности терапии, вовремя установленный диагноз позволяет начать стандартную, а также эффективную патогенетическую терапию, применить мультидисциплинарный подход в ведении подобных пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера». Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/773\\_1/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/773_1/). Clinical guidelines "Progressive Duchenne muscular dystrophy. Progressive Becker muscular dystrophy". Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/773\\_1/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/773_1/). (In Russ.).
2. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Care Considerations Working Group. 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
3. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol 2010;9:77–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6
4. Fox H., Millington L., Mahabeer I., van Ruiten H. Duchenne muscular dystrophy. BMJ 2020;368:l7012. DOI: 10.1136/bmj.l7012
5. Mercuri E., Muntoni F. Muscular dystrophies. Lancet 2013;381:845–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61897-2
6. Swiderski K., Hardee J.P., Lynch G.S. Regenerative rehabilitation for Duchenne muscular dystrophy. In: Regenerative Rehabilitation: From Basic Science to the Clinic. Cham: Springer International Publishing, 2022. Pp. 85–119. DOI: 10.1007/978-3-030-95884-8\_4

**Вклад авторов**

Л.С. Краева: написание статьи, обзор публикаций;  
Е.В. Фадеева: получение данных, анализ полученных данных.

**Authors' contributions**

L.S. Kraeva: writing the article, reviewing publications;  
E.V. Fadeeva: obtaining data, analyzing the data obtained.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Л.С. Краева / L.S. Kraeva: <https://orcid.org/0000-0002-1614-3749>  
Е.В. Фадеева / E.V. Fadeeva: <https://orcid.org/0009-0003-6537-0993>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа проведена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

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

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patients' parents signed informed consent for the publication of their children's data.