

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Подклетнова Т.В.¹, Кузенкова Л.М.^{1,2}, Куренков А.Л.¹, Увакина Е.В.¹, Попович С.Г.¹, Лялина А.А.¹

Клинический случай успешного ведения пациента с мышечной дистрофией Дюшенна, обусловленной нонсенс-мутацией в гене *DMD*

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наследственная прогрессирующая мышечная дистрофия с X-сцепленным рецессивным типом наследования, в основном проявляющаяся у мальчиков, характеризующаяся началом в раннем возрасте, быстро прогрессирующей атрофией поперечнополосатой мускулатуры конечностей, туловища, поражением сердечной мышцы. Этот процесс приводит к постепенной утере двигательных навыков, сердечно-сосудистым и дыхательным осложнениям, поражению опорно-двигательного аппарата, что, в конечном итоге, значительно ухудшает качество жизни больного и сокращает её продолжительность.

В настоящее время появились новые лекарственные препараты для патогенетической терапии МДД. Их эффективность максимальна при ранней инициации терапии в амбулаторной стадии заболевания. Поэтому возраст постановки диагноза и умение заподозрить патологию на её ранних стадиях стало в последние годы особенно актуальным.

Одним из новых методов лечения МДД является терапия препаратом аталурен. Данная терапия относится к патогенетической и подходит ряду пациентов, имеющих нонсенс-мутацию в гене *DMD*. Комбинация аталурена и глюкокортикостероидов позволяет увеличить продолжительность амбулаторного периода и стабилизировать состояние дыхательной и сердечной функций.

В статье представлен клинический пример трехлетнего наблюдения пациента, страдающего МДД, обусловленной нонсенс-мутацией в гене *DMD*, находящегося на комбинированной терапии глюкокортикостероидами и аталуреном.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна; дети; ранняя диагностика; патогенетическая терапия; глюкокортикостероиды; аталурен

Для цитирования: Подклетнова Т.В., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Увакина Е.В., Попович С.Г., Лялина А.А. Клинический случай успешного ведения пациента с мышечной дистрофией Дюшенна, обусловленной нонсенс-мутацией в гене *DMD*. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022; 3(2): 96–100. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2022-3-2-96-100>

Для корреспонденции: Подклетнова Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нервных болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. E-mail: podkletnova.tv@nczd.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов:

Подклетнова Т.В. концепция, написание текста, редактирование текста;
Увакина Е.В. концепция, написание текста, редактирование текста;
Попович С.Г. концепция, написание текста, редактирование текста;
Лялина А.А. концепция, написание текста, редактирование текста;
Кузенкова Л.М. концепция; редактирование текста;
Куренков А.Л. концепция, редактирование текста.
Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила 14.04.2022

Принята к печати 12.05.2022

Опубликована 30.06.2022

Tatyana V. Podkletnova¹, Lyudmila M. Kuzenkova^{1,2}, Alexey L. Kurenkov¹, Evgeniya V. Uvakina¹, Sofya G. Popovich¹, Anastasiya A. Lyalina¹

A clinical case of successful management of a patient with Duchenne muscular dystrophy caused by a nonsense mutation in the *DMD* gene

¹National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 119991, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a hereditary progressive muscular dystrophy with an X-linked recessive type of inheritance, mainly manifested in boys, characterized by an onset at an early age, rapidly progressive atrophy of the striated muscles of the limbs, trunk, and damage of cardiac muscle. This process leads to a gradual loss of motor skills, cardiovascular and respiratory complications, deterioration of the musculoskeletal system, which, ultimately, significantly worsens the patient's quality of life and reduces its duration. Currently, there are new drugs for the pathogenetic therapy of DMD. Their effectiveness is maximum with early initiation of therapy in the outpatient stage of the disease. Therefore, the age of diagnosis and the ability to suspect pathology in its early stages has become especially relevant in recent years. One of the new treatments for DMD is ataluren therapy. This therapy refers to pathogenetic and similar affects a number of patients with a nonsense mutation in the *DMD* gene. The combination of ataluren and glucocorticosteroids can increase the duration of the outpatient period and stabilize the state of respiratory and cardiac functions. The article presents a clinical example of a three-year follow-up of a patient suffering from DMD due to a nonsense mutation in the *DMD* gene, receiving combination therapy with glucocorticosteroids and ataluren.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; children; early diagnosis; pathogenetic therapy; glucocorticosteroids; ataluren

For citation: Podkletnova T.V., Kuzenkova L.M., Kurenkov A.L., Uvakina E.V., Popovich S.G., Lyalina A.A. A clinical case of successful management of a patient with Duchenne muscular dystrophy caused by a nonsense mutation in the *DMD* gene. *Nevrologicheskii zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2022; 3(2): 96–100. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-2-96-100> (In Russian)

For correspondence: Tatyana V. Podkletnova, MD, PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Nervous Diseases of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: podkletnova.tv@nczd.ru

Information about authors:

Kuzenkova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
Kurenkov A.L., <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>
Podkletnova T.V., <https://orcid.org/0000-0001-6415-156X>
Uvakina E.V., <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>
Popovich S.G., <https://orcid.org/0000-0002-9697-500X>

Contributions:

Podkletnova T.V. concept, text writing, text editing;
Uvakina E.V. concept, text writing, text editing;
Popovich S.G. concept, text writing, text editing;
Lyalina A.A. concept, text writing, text editing;
Kuzenkova L.M. concept; text editing.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received: April 14, 2021

Accepted: May 12, 2022

Published: June 30, 2022

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наследственная прогрессирующая мышечная дистрофия с X-сцепленным рецессивным типом наследования, в основном проявляющаяся у мальчиков, характеризующаяся началом в раннем возрасте, быстро прогрессирующей атрофией поперечнополосатой мускулатуры конечностей, туловища, а также поражением сердечной мышцы. Этот процесс приводит к постепенной утере двигательных навыков, сердечно-сосудистым и дыхательным осложнениям, поражению опорно-двигательного аппарата, что, в конечном итоге, значительно ухудшает качество жизни больного и сокращает её продолжительность.

Характерными симптомами МДД является начало заболевания в первые годы жизни, наличие темповой задержки моторного развития во втором полугодии жизни, дальнейшее присутствие моторной неловкости, трудностей набора более сложных двигательных навыков: ходьбы по лестнице, прыжков, повышенной утомляемости при средних физических нагрузках. С возрастом прогрессивно нарастают мышечная слабость и атрофия мышц, что приводит к потере двигательных навыков и способности передвигаться в возрасте до 12 лет [1]. Также постепенно присоединяются контрактуры крупных суставов, деформация позвоночника, дыхательная недостаточность и кардиомиопатия. При естественном течении заболевания средняя продолжительность жизни больных МДД составляет 20–25 лет [2–5].

До недавнего времени в качестве лечения прогрессирующей МДД рассматривались только терапия глюкокортикостероидами (ГКС) и ряд других симптоматических методов лечения. Много лет терапия ГКС использовалась в качестве основного метода лечения при данном заболевании. При раннем назначении она позволяла больным на несколько лет продлить период

самостоятельной ходьбы. По результатам крупномасштабных когортных исследований естественного развития болезни у пациентов, которые принимали ГКС менее года, возраст сохранения способности самостоятельно передвигаться составляет в среднем 10 лет, у пациентов, ежедневно принимавших преднизолон, — 11,2 года, у пациентов, ежедневно принимавших дефлазакорт, — 13,9 года [6]. Однако данный метод лечения при длительном использовании имеет ряд осложнений: ожирение, задержка роста и полового развития, тяжёлый остеопороз, катаракта, артериальная гипертензия, диабет и пр. [2, 7, 8]. Это часто увеличивает количество проблем и видов симптоматической терапии у пациентов, порождает много страхов у их родителей и значительно снижает комплаентность к лечению. Терапия ГКС напрямую не зависела от возраста постановки диагноза. Она не была актуальной в первые годы жизни больного. Зачастую её назначали в конце первого десятилетия жизни, когда больной уже потерял значительное число моторных навыков. Мотивация для ранней верификации диагноза МДД у детских неврологов была невысокой, т.к. состояние больного не зависело от скорости и возраста постановки диагноза.

Поиск новых методов терапии, основанных на патогенетических механизмах МДД, в последние десятилетия вёлся во многих странах. Разработаны новые лекарственные препараты для патогенетической терапии МДД. Они уже прошли клинические исследования и зарегистрированы во многих странах, в том числе в России. Их эффективность максимальна при ранней инициации терапии в амбулаторной стадии заболевания. Поэтому возраст постановки диагноза и умение заподозрить патологию на её ранних стадиях стали в последние годы особенно актуальными.

Одним из новых методов лечения МДД является терапия препаратом аталурен. Она относится к пато-

генетической и подходит ряду пациентов, имеющих нонсенс-мутацию в гене *DMD*. Действуя на этапе трансляции белка в рибосоме, аталурен позволяет считывать информацию с мРНК и синтезировать функциональный дистрофин, обходя преждевременный стоп-кодон. Комбинация аталурена и ГКС позволяет увеличить продолжительность амбулаторного периода и стабилизировать состояние дыхательной и сердечной функций [9–11].

В данной статье приведён клинический пример трехлетнего наблюдения пациента, страдающего МДД, обусловленной нонсенс-мутацией в гене *DMD*, находящегося на комбинированной терапии ГКС и аталуреном.

Описание клинического случая

Мальчик А., 6 лет 8 мес. Ребёнок от 2-й беременности, протекавшей на фоне анемии 1 степени. Роды 2-е, срочные, на 41-й неделе. Масса тела при рождении 3555 г, длина тела 55 см. Окружность головы 34 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Моторное развитие на 1-м году соответствовало возрасту: голову удерживал с 1,5 мес, сел в 6 мес, пополз с 8 мес, в год встал, пошёл в 1 год 2 мес. Однако с 1-го года жизни отмечалась задержка психопроречевого развития: поздно стал гулить, не произносил слоги, слова.

В возрасте 1,5 года родители впервые обратились к врачу-неврологу. Их основными жалобами были задержка психоречевого развития, трудности в коммуникации с окружающими людьми. Однако специалист обратил внимание на особенность походки по типу «утиной». При подробном сборе анамнеза выяснилось, что мальчик с трудом поднимается по лестнице, быстро устаёт, менее активен по сравнению со сверстниками. Осмотр выявил увеличение размеров икроножных мышц, наличие миопатических приёмов при вертикализации. Таким образом, у пациента впервые было заподозрено нервно-мышечное заболевание и рекомендовано обследование. По данным биохимического исследования выявлено повышение уровня трансаминаз (аланинаминотрансфераза — до 274 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза — до 237 ЕД/л), повышение уровня креатинфосфокиназы до 11 620 ЕД/л, креатинфосфокиназы-МВ — до 370,1 нг/мл. По данным игольчатой электронейромиографии патологии не выявлено, что, возможно, было связано с трудностями проведения исследования в малом возрасте больного. На эхокардиограмме патологии также не отмечено. По результатам консультации логопеда-дефектолога верифицировано, что речевое и познавательное развитие идёт со значительной задержкой.

В возрасте 2 года 7 мес пациент был проконсультирован генетиком, взят анализ крови, по результатам которого была идентифицирована делеция-инсерция в экзоне 8 гена *DMD* в гемизиготном состоянии, приводящая к нонсенс-замене (p.[Phe236Leu;Gln237Ter],

NM_004006.2). По результатам проведённого обследования на основании характерной клинической картины, лабораторной и молекулярно-генетической диагностики больному в 2 года 8 мес был окончательно установлен диагноз МДД. В течение всего времени от момента первых подозрений о наличии заболевания до окончательной постановки диагноза в состоянии больного отмечалась отрицательная динамика: уменьшалась длительность самостоятельной ходьбы, мальчик с трудом научился подниматься по лестнице, не мог бегать, прыгать.

Впервые ребёнок был госпитализирован в отделение психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в возрасте 3,5 года. При поступлении обращали на себя внимание нарушение походки по типу «утиной», быстрая утомляемость после кратковременной двигательной активности, затруднения при подъёме по лестнице (поднимался по лестнице приставным шагом, опираясь руками на ступени), неумение бегать, псевдогипертрофия мышц плеча и голени и признаки выраженной задержки психоречевого развития (понимание обращённой речи было минимальным, коммуникация ограничена, произносил только отдельные звуки).

Общее состояние было расценено как среднетяжёлое. Вес — 12 кг, рост — 101 см. Состояние питания было умеренно снижено. Кожные покровы физиологической окраски. Слизистые оболочки чистые. Зев и миндалины чистые, розовые без наложений. Подкожная клетчатка развита незначительно, распределена симметрично, отёков не отмечалось. Лимфатическая система без системного увеличения. Костная система: тугоподвижность в голеностопных суставах. Органы дыхания: носовое дыхание свободное. Область грудной клетки визуально не изменена, симметрично участвовала в акте дыхания. Аускультативно в лёгких дыхание пуэрильное, проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались. ЧДД 20 в минуту. Сердечная область визуально не изменена. Аускультативно тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 89 в минуту. АД 90/60 мм рт. ст. Органы пищеварения: аппетит сохранён. Язык розовый, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень не увеличена, край эластичный, безболезненный. Селезёнка не пальпируется. Стул ежедневный, оформленный. Мочеполовая система сформирована по мужскому типу. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Органы чувств: видит, слышит.

При оценке неврологического статуса: сознание ясное, общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Окружность головы — 48 см. Психомоциональная сфера: внимание привлекалось и удерживалось кратковременно, после периода адаптации был доступен осмотру. Контакт ограничен, контакта «глаза в глаза» не было. Взаимодействовал в основ-

ном с матерью. Простые предложенные инструкции не выполнял. Интересы игровые, игра имела механический характер. Речевая продукция — отдельные гласные звуки. Навыки опрятности и самообслуживания не были сформированы по возрасту. Черепные нервы без отклонений. Двигательная сфера: объём пассивных движений не был ограничен, активных движений — ограничен в нижних конечностях из-за слабости в проксимальных отделах. Псевдогипертрофия мышц голей. Мышечный тонус диффузно снижен, симметричен. Мышечная сила в руках на 5 баллов, в проксимальных отделах ног — на 4–3 балла, в дистальных — на 5 баллов, D = S. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, D = S. Патологических рефлексов не отмечалось. Моторные навыки: ходил самостоятельно, но походка была изменена по типу «утиной». Ходьба по лестнице была затруднена. Приседал на корточки самостоятельно, при вставании с корточек и с пола использовал миопатические приёмы. К предмету тянулся без интенции и дисметрии. Чувствительность: болевая и температурная не нарушены. Тазовые функции не нарушены.

В отделении было проведено всестороннее обследование. По данным лабораторного исследования: высокий уровень трансаминаз (аланинаминотрансфераза — до 278 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза — до 332 ЕД/л), креатинфосфокиназы — до 17 967 Ед/л, креатинфосфокиназы-МВ — более 300 нг/мл, что укладывалось в картину основного заболевания. Учитывая характер основного заболевания, для исключения кардиомиопатии выполнены ЭхоКГ и ЭКГ. По результатам ЭКГ выявлена миграция водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия, выраженная аритмия, высокий зубец R в отведениях V2–V4, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, отрицательный глубокий зубец T в отведениях V2–V3, сглажен в стандартных и левых грудных отведениях. По данным ЭхоКГ, полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме. Больной был осмотрен логопедом-дефектологом, верифицирована выраженная задержка психоречевого развития. Был консультирован с целью оценки вакцинации и планирования дальнейшего графика прививок. В связи с наличием всех необходимых прививок, в том числе живыми вакцинами (ветряная оспа, корь), было принято решение об инициации терапии ГКС. Также был проведён консилиум специалистов Центра и принято решение о необходимости назначения аталурена в дозе 40 мг/кг в сутки ежедневно для длительного применения.

Лечение ГКС было инициировано в период госпитализации (в 3,5 года). Терапия аталуреном начата в возрасте 4 года 3 мес и в дальнейшем проводилась совместно с терапией ГКС. Лечение пациент переносил хорошо, реакций непереносимости не отмечалось.

Кроме этого он получал ряд симптоматических препаратов для профилактики остеопороза (препараты витамина D и кальция), поражения желудочно-кишечного тракта (блокаторы протонной помпы, антациды). В течение последующего полугодия на фоне лечения отмечалась значительная положительная динамика: пациент стал лучше переносить физические нагрузки, ходить на более длительные расстояния, более активно подниматься по лестнице, используя реципрокную ходьбу и не опираясь на руки. Также на фоне регулярных занятий с логопедом-дефектологом мальчик стал более контактным, коммуникабельным, в речи появились отдельные слова.

В настоящий момент длительность комплексной терапии больного составляет 2,5 года. Регулярно наблюдается и проходит обследование на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». Важно отметить, что на фоне лечения отрицательной динамики в состоянии больного нет. Более того, отмечается явная положительная динамика в виде значительного увеличения переносимости физических нагрузок. Помимо длительного периода ходьбы, мальчик свободно понимается по лестнице (4–5 пролетов), катается на велосипеде и лыжах, научился бегать, прыгать на двух ногах. Объективные данные подтверждают это наблюдение. По данным теста 6-минутной ходьбы через 4 мес терапии аталуреном пройденное расстояние составляло 302 м, через 11 мес — 340 м, через 2 года — 411 м. По результатам оценки по шкале «North Star», через 11 мес от начала терапии аталуреном суммарный балл составлял 25 баллов из 34 возможных, а через 2 года — 28 баллов.

В биохимическом анализе крови сохраняется повышение концентрации аланин- (296,29 ЕД/л) и аспартатаминотрансферазы (159,54 ЕД/л), креатинфосфокиназы (11 417,54 ЕД/л), креатинфосфокиназы-МВ (200 нг/мл), лактатдегидрогеназы (789,29 ЕД/л), натрийуретического пептида типа В (88,27 пг/мл), что соответствует течению основного заболевания.

На фоне длительного приёма гормональной терапии уровень 25(ОН) витамина D (33,75 нг/мл) был в пределах нормальных значений. С целью оценки плотности костной ткани проведена рентгенография кистей — костный возраст отстаёт от календарного на 2 года 2 мес. По данным денситометрии с учётом костного возраста, минеральная плотность костей находится в пределах возрастных значений. Минеральная плотность кости = 0,757 г/см², Z-score = 1,0.

С целью оценки состояния сердечно-сосудистой системы проведено ЭхоКГ: патологии не выявлено, насосная функция сердца достаточная. По результатам ЭКГ зафиксирован синусовый ритм, нормальное положение электрической оси сердца, также имеют место резкая дыхательная аритмия, повышение электрической активности миокарда левого желудочка, нельзя исключить его гипертрофию, незначительное нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса. Признаки ранней реполяризации желудочков. Ребёнок кон-

сультирован врачом-кардиологом. В связи с риском развития кардиомиопатии с профилактической целью больному рекомендована инициация кардиопротекторной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

Для контроля за состоянием дыхательной функции и исключения слабости дыхательной мускулатуры проведено исследование функции внешнего дыхания, показатели спирометрии в норме.

Таким образом, у больного А. с раннего возраста имели место выраженные симптомы МДД и признаки быстрого прогрессирования заболевания, что свидетельствовало о тяжёлом течении болезни. В случае поздней диагностики с высокой степенью вероятности мальчику грозила быстрая утрата навыка самостоятельной ходьбы, а также развитие кардиомиопатии и дыхательных нарушений в конце первого и начале второго десятилетия жизни. Ранняя постановка диагноза и своевременное начало комплексной терапии с использованием нового препарата аталурена позволило добиться не только замедления патологического процесса и его стабилизации, но и явной положительной динамики в состоянии больного. Малый возраст пациента и небольшая длительность наблюдения не позволяют в настоящий момент предполагать ход развития болезни в долгосрочной перспективе. Однако данные ранее проведённых клинических исследований эффективности комбинированной терапии ГКС и аталурена [9–11] позволяют надеяться на более благоприятный прогноз течения заболевания у данного пациента.

Заключение

МДД является одним из наиболее частых нервно-мышечных заболеваний. На протяжении многих лет эта патология оставалась некурабельной. Диагноз МДД устанавливался поздно, но даже с верифицированным диагнозом пациенты могли получать только симптоматическую терапию и погибали на 2–3-м десятилетии жизни. В настоящий момент мы находимся на пороге новой эры лечения данной группы больных. Активно разрабатываются лекарственные препараты, оказывающие влияние на различные этапы патогенеза заболевания, такие как пропуск стоп-кодона у пациентов с нонсенс-мутациями, пропуск экзонов в случае ряда делеций в гене *DMD* [10, 12, 13]. Новейшей разработкой является генная терапия [14, 15]. Эпоха новых методов лечения МДД диктует необходимость своевременной диагностики и обязывает врача научиться рано выявлять болезнь по первым симптомам, т.к. время начала лечения теперь будет определять прогноз течения заболевания, степень выраженности симптоматики, влиять на ка-

чество и продолжительность жизни пациентов с этим тяжёлым заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fornander F., Solheim T.Å., Eisum A.V., Poulsen N.S., Andersen A.G., Dahlqvist J.R., et al. Quantitative muscle MRI and clinical findings in women with pathogenic dystrophin gene variants. *Front. Neurol.* 2021; 12: 707837. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.707837>
2. 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)
3. 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)
4. Emery A.E.H., Muntoni F., Quinlivan R. *Duchenne Muscular Dystrophy*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015.
5. Lisak R.P., Truong D.D., Carroll W., Bhidayasiri R., eds. *International Neurology*. John Wiley & Sons; 2011.
6. Bello L., Gordish-Dressman H., Morgenroth L.P., Henricson E.K., Duong T., Hoffman E.P., et al. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology*. 2015; 85(12): 1048–55. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001950>
7. Cowen L., Mancini M., Martin A., Lucas A., Donovan J.M. Variability and trends in corticosteroid use by male United States participants with Duchenne muscular dystrophy in the Duchenne Registry. *BMC Neurol.* 2019; 19(1): 84. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1304-8>
8. Ward L.M., Kinnett K., Bonewald L. Proceedings of a parent project muscular dystrophy bone health workshop: morbidity due to osteoporosis in DMD: the Path forward may 12-13, 2016, Bethesda, Maryland, USA. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28(1): 64–76. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.05.012>
9. Bushby K., Finkel R., Wong B., Barohn R., Campbell C., Comi G.P., et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014; 50(4): 477–87. <https://doi.org/10.1002/mus.24332>
10. Mercuri E., Muntoni F., Osorio A.N., Tulinius M., Buccella F., Morgenroth L.P., et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J. Comp. Eff. Res.* 2020; 9(5): 341–60. <https://doi.org/10.2217/ce-2019-0171>
11. NICE. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene. Highly specialised technologies guidance; 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst3>
12. Aslesh T., Maruyama R., Yokota T. Skipping multiple exons to treat DMD-promises and challenges. *Biomedicines*. 2018; 6(1): 1. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6010001>
13. Frank D.E., Schnell F.J., Akana C., El-Husayni S.H., Desjardins C.A., Morgan J., et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2020; 94(21): e2270–82. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009233>
14. Chamberlain J.R., Chamberlain J.S. Progress toward gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Mol. Ther.* 2017; 25(5): 1125–31. <https://doi.org/10.1016/j.yjth.2017.02.019>
15. Romero N.B., Braun S., Benveniste O., Leturcq F., Hogrel J.Y., Morris G.E., et al. Phase I study of dystrophin plasmid-based gene therapy in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Hum. Gene Ther.* 2004; 15(11): 1065–76. <https://doi.org/10.1089/hum.2004.15.1065>