

## Современные возможности диагностики и лечения мышечной дистрофии Дюшенна

Дина Дамировна Гайнетдинова\*, Анастасия Андреевна Новоселова

Казанский государственный медицинский университет,  
г. Казань, Россия

### Реферат

Мышечная дистрофия Дюшенна — X-сцепленное прогрессирующее заболевание из группы первичных миопатий, обусловленное мутациями гена *DMD* и дефицитом белка дистрофина в мышечном волокне у людей мужского пола. В обзоре рассмотрены распространённость патологии среди населения, причины дистрофинопатии и роль дистрофина не только в функционировании мышц, но и в архитектурной организации центральной нервной системы. Подробно изложена классификация заболевания с учётом стадий и форм, описаны клинические проявления ранних и поздних этапов развития заболевания, а также психоневрологические, ортопедические, респираторные и сердечно-сосудистые нарушения. Подробно представлен разработанный к сегодняшнему дню диагностический алгоритм при подозрении на мышечную дистрофию Дюшенна, биохимический анализ крови, генетические, морфологические (иммуноцитохимическое окрашивание мышц с помощью антител к дистрофину) и инструментальные (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) методы исследования. Особое внимание в диагностике мышечной дистрофии Дюшенна и объективизации нарушений отведено оценочным тестам (шкалы Бэйли и Гриффитс, шкала моторного развития новорождённых Альберта, расширенная шкала моторной функции Хаммерсмита, тест оценки больших моторных функций, тест 6-минутной ходьбы). В обзоре проанализированы достоинства и недостатки современных инвазивных и неинвазивных методов диагностики заболевания с указанием их достоверности и возможности применения на ранних этапах, в том числе и пренатально. В заключение освещено лечение мышечной дистрофии Дюшенна и её наиболее частых осложнений, как широко используемое на практике в настоящее время, так и находящееся на стадии клинических исследований. Подчёркнута значимость реабилитационных мероприятий, увеличивающих продолжительность и повышающих качество жизни пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. Основной задачей анализа доступных источников, посвящённых наиболее актуальным вопросам мышечной дистрофии Дюшенна, послужило стимулирование исследовательской и общественной активности в решении нерешённых проблем на сегодняшний день. **Ключевые слова:** наследственные заболевания, миодистрофия Дюшенна, миопатии, нервно-мышечные заболевания, глюкокортикоиды.

**Для цитирования:** Гайнетдинова Д.Д., Новоселова А.А. Современные возможности диагностики и лечения мышечной дистрофии Дюшенна. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 530–537. DOI: 10.17816/KMJ2020-530.

### Current diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy

D.D. Gaynetdinova, A.A. Novoselova  
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

### Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked progressive disease from the group of primary myopathies caused by mutations in the *DMD* gene and a lack of dystrophin protein in the muscle fiber in males. The review considered the prevalence of pathology, the most common causes of dystrophinopathy, and the role of dystrophin not only in the functioning of muscles but also in the architectural organization of the Central nervous system. The disease classification based on stages and forms, initial clinical manifestations of the early and late stages of the disease, as well as neuropsychological, orthopedic, respiratory and cardiovascular disorders, are described in detail. The relevant to date diagnostic algorithm for suspected DMD, biochemical blood analysis, genetic, morphological

(immunocytochemical staining of muscles with dystrophin antibodies) and instrumental (ultrasound, MRI) methods of examination are presented in detail. Particular attention in the diagnosis of DMD and objectification of disorders is given to assessment tests [Bailey's and Griffiths scales, Albert's Test of Infant Posture and Motor Assessment Scale, Expanded Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS), the Gross Motor Function Measure (GMFM), and the 6-minute walk test (6MWT)]. The review presents the advantages and disadvantages of modern invasive and non-invasive diagnostic techniques of the disease, indicating their reliability and the possibility of application at early stages, including prenatal. In conclusion, the treatment of DMD and its most frequent complications, both widely used in practice and at the stage of clinical research, is highlighted. It was emphasized the importance of rehabilitation measures that improve the duration and quality of life of patients with DMD. The main task of analyzing available sources on the most pressing issues of Duchenne muscular dystrophy was to stimulate research and social activity in resolving unsolved problems today.

**Keywords:** genetic disorders, Duchenne muscular dystrophy, myopathy, neuromuscular disorders, corticosteroids.

**For citation:** Gaynetdinova D.D., Novoselova A.A. Current diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 530–537. DOI: 10.17816/KMJ2020-530.

**Введение.** Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — X-сцепленное прогрессирующее заболевание из группы первичных миопатий. Впервые его клиническую картину описал французский учёный Гийом Бенжамен Арман Дюшенн в 1861 г. и назвал заболевание «парализующей мышечной псевдогипертрофией» [1]. Ген, вызывающий болезнь, был установлен в 1989 г., а тип наследования — в начале XX века. Клиническая картина формы МДД с более поздним началом и медленным течением — форма Беккера — впервые была описана в 1964 г. [2].

Распространённость заболевания в различных источниках варьирует от 1:3500 до 1:6300 живорождённых мальчиков. Так, на 100 тыс. людей мужского пола в США зафиксировано 15,9 случая, в Великобритании — 19,5 [3], в Республике Дагестан — 6,64 [4], в Ростовской области — 4,8 [5], в Чувашской Республике — 2,95 случая [6]. Однако специальных исследований в целом по Российской Федерации не проводилось, в связи с чем распространённость МДД можно считать малоизученной.

**Этиология и патогенез.** Патогенез при МДД обусловлен дефицитом белка дистрофина в мышечном волокне, возникающим в результате мутаций гена *DMD*, расположенного в области короткого плеча X-хромосомы (локусы Xp21.1–p21.2) [7]. Ген *DMD* состоит из 79 экзонов. Наиболее распространённые причины дистрофинопатии при МДД — внутригенные делеции (65% всех случаев) либо дупликации [8]. Большая часть оставшихся случаев вызвана нонсенс- (50%) и миссенс-мутациями (2%) [9]. Около двух третей случаев заболевания — результат наследования по материнской линии, оставшиеся случаи МДД возникают из-за спонтанных мутаций [10].

Продукт гена *DMD* — белок дистрофин, играет роль амортизатора, позволяющего мыш-

цам сокращаться и расслабляться без повреждения. Дистрофин входит в состав дистрофин-гликопротеинового комплекса — трансмембранного белкового комплекса, включающего дистрогликаны, саркогликаны, дистробревины. Дистрофин выражен в сердечной и скелетной мышцах и расположен на внутриклеточной поверхности сарколеммы рядом с саркомерами, обеспечивая связь между внутриклеточным актиновым цитоскелетом и внеклеточным матриксом.

Недостаток дистрофина приводит к нарушению работы дистрофин-гликопротеинового комплекса, нестабильности мембран, мышечной дегенерации и некрозу мышечных волокон. Нестабильность мембран становится причиной чрезмерного входа  $Ca^{2+}$ . Кальций, проникающий через микроразрывы, способствует активации факторов воспаления и некроза — происходит замещение мышц жиром и рубцовой тканью [3, 7, 11]. Кроме того,  $Ca^{2+}$  способствует активации фосфолипазы  $A_2$ , которая позволяет высвободиться арахидоновой кислоте. Простагландины и лейкотриены, являющиеся метаболитами арахидоновой кислоты, участвуют в развитии воспаления и мышечной боли, способствуют развитию мышечной слабости [12].

Дистрофин играет важную роль не только в функционировании мышц, но и в архитектурной организации центральной нервной системы, поэтому его дефицит приводит к определённым функциональным последствиям, таким как нарушение целостности синаптических окончаний, снижение синаптической пластичности и интеграции региональных клеточных сигналов. Мутации в дистальной части гена МДД связаны с потерей церебральной изоформы дистрофина, что может объяснить снижение интеллектуальной функции у пациентов с МДД. Эта изоформа дистрофина наи-

более выражена в мозжечке и лимбической системе и играет роль в модификации вызванной активности клеток синапсов, синаптическом созревании и функционировании. Таким образом, отсутствие дистрофина в мозжечке может служить нейробиологическим объяснением неврологических нарушений [13]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга 14 мальчиков с МДД у всех обследованных обнаружено снижение объёма серого вещества и общего объёма мозга [14].

**Клиническая картина.** В настоящее время выделяют пять клинических стадий развития МДД: преклиническая (досимптомная), ранняя амбулаторная (с сохранённой способностью к самостоятельному передвижению), поздняя амбулаторная (с сохранённой способностью к самостоятельному передвижению), ранняя неамбулаторная (с утраченной способностью к самостоятельному передвижению), поздняя неамбулаторная (с утраченной способностью к самостоятельному передвижению) [3, 15].

Для преклинической (досимптомной) стадии характерна слабовыраженная задержка моторного и речевого развития. Диагноз можно заподозрить на основании семейного анамнеза и данных биохимического анализа крови — повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), её МВ-изоформы (специфического маркера некроза миокарда) [16].

На ранней амбулаторной стадии одним из первых признаков становится задержка раннего психомоторного развития: затруднение поднятия головы, отсутствие ходьбы к 15 мес скорректированного возраста [17]. Также выявляют затруднения при ходьбе, беге или подъёме по лестнице, спотыкания и частые падения, трудности при выполнении прыжков и подпрыгиваний. Характерны положительная проба Говерса, псевдогипертрофия в икроножных, реже в ягодичных и дельтовидных мышцах, ходьба с широко расставленными ногами, на носочках и вразвалочку («утиная походка») [18, 19].

Поздняя амбулаторная стадия характеризуется значительными затруднениями при ходьбе, сложностями при подъёме по лестнице и вставании с пола. Формируется ретракция ахилловых сухожилий. Из-за слабости мышц брюшного пресса и разгибателей бедра происходит наклон таза вперёд с развитием компенсационного гиперлордоза в груднопоясничном отделе позвоночника [20].

На ранней неамбулаторной стадии пациент способен самостоятельно передвигаться на расстояние до 10 м и удерживать вертикальное

положение тела. Появляется необходимость использования кресла-каталки. Происходит нарастание слабости мышц плечевого пояса: при осмотре отмечают «крыловидные лопатки». При недостаточной двигательной активности быстро развиваются контрактуры голеностопных, коленных, тазобедренных, локтевых суставов, а также мелких суставов кисти [21]. Прогрессируют респираторные и сердечно-сосудистые нарушения [22].

Поздний неамбулаторный период характеризуется выраженной мышечной слабостью и атрофией. Пациент не может самостоятельно удерживать положение тела. Осложнения прогрессируют и могут стать причиной летального исхода [23–25].

Наиболее распространённым считают вариант МДД с началом заболевания в 3–5 лет и потерей ходьбы к 11–12 годам. При этом мальчики хорошо развиты физически, контактные, добродушные.

Злокачественное быстропрогрессирующее течение болезни характеризуется началом в 2–3 года, тяжёлым отставанием психического развития (нередко им маскируется мышечная слабость, и ошибочно выставляют диагноз «детский церебральный паралич»), потерей самостоятельного передвижения к 6–7 годам и летальным исходом в 15–18 лет.

Третий клинический вариант течения МДД развивается у пациентов с кушингоидными чертами (лунообразное лицо, стрии на животе, типичные жировые отложения): течение быстрое — первые симптомы в 2–5 лет, потеря ходьбы в 8–9, летальный исход в 18–20 лет [2].

На момент постановки диагноза МДД средний возраст пациентов составляет 4,2–5 лет. Причинами, по которым родители ребёнка обращаются за медицинской помощью, становятся случайное обнаружение стойкого повышения активности КФК (44,3%), задержка моторного развития (15,9%), мышечная слабость (14,0%), повышенный уровень аминотрансфераз в сыворотке крови (9%), семейный характер МДД (7,8%), ходьба на цыпочках (5,2%), умственная отсталость (2,6%), задержка речи (1%), другие симптомы (0,4%) [26].

Боль бывает одной из главных проблем у пациентов с МДД: 50% детей и более испытывают хроническую боль с преимущественной локализацией в шее/спине и ногах, возникающую несколько раз в неделю [27, 28]. Мышечная патология при МДД сопровождается эмоциональными и поведенческими нарушениями: расстройствами аутистического спектра (21%), гиперактивностью (24%), нарушением

внимания (44%), интернализацией (24%) и экстернализацией (15%) [29]. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и расстройства аутистического спектра более распространены среди пациентов с МДД, чем в целом у населения [30].

С помощью шкалы интеллекта Векслера и шкалы Гриффитс с учётом возраста P. Colombo и соавт. не обнаружили у 47 пациентов с МДД корреляцию когнитивных нарушений с тяжестью миодистрофии [13]. Результаты исследования показали, что несоответствие между коэффициентом вербального интеллекта (VIQ) и показателями коэффициента интеллекта (IQ) встречается довольно часто, причём преимущественно нарушается вербальный компонент.

К.Т. Mirski и Т.О. Crawford выявлена связь задержки ходьбы с когнитивными нарушениями: при умственной отсталости у мальчиков с МДД в 3 раза чаще присутствовала задержка формирования функции ходьбы. В результате полученных данных исследователи предложили включить в стандарты диагностики у мальчиков с глобальной задержкой развития обязательный чувствительный тест на содержание КФК в сыворотке крови для раннего выявления МДД [17].

М. Mori-Yoshimura и соавт. диагностировали у 21% пациентов с МДД психические заболевания, у 24% — психические расстройства, у 32,5% — депрессивные тенденции, у всех пациентов — высокую тревожность. Авторами показана бóльшая частота шизофрении и невроза у мальчиков с МДД, чем в общей популяции [14]. Выявлена более высокая распространённость эпилепсии среди пациентов с МДД (6,3%) по сравнению со всем детским населением (0,5–1%). Чаще всего развиваются парциальные припадки (43%), реже — генерализованные тонико-клонические судороги (28,5%) или бессудорожные формы эпилепсии (28,5%) [14, 31].

Наибольшую значимость в клинической картине МДД имеют осложнения, развивающиеся в ранней неамбулаторной стадии и становящиеся причиной ранней смертности пациентов.

Анализ данных за 10 лет (2004–2014) позволил предположить, что наиболее частой причиной смерти у пациентов с МДД бывает умеренная или тяжёлая сердечно-дыхательная недостаточность, причём доли респираторного и кардиального компонентов одинаковы [32]. Прогрессирующая потеря дыхательной функции приводит к рестриктивному типу повреждения лёгких и создаёт у пациентов значительный риск развития тяжёлых респираторных осложнений [33]. Они проявляются во

время сна гиповентиляцией и периодами апноэ, вызывающими утренние головные боли, тошноту, усталость, потерю аппетита и когнитивные нарушения [29].

Поражения сердечно-сосудистой системы при МДД представлены преимущественно неишемической кардиомиопатией, в начале заболевания рестриктивного типа, затем — дилатационного [34]. Также выяснено, что редкими причинами смерти могут быть аспирационная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром после физической нагрузки, кардиореспираторная остановка после незначительной травмы без переломов или полиорганная недостаточность [32]. Помимо кардиологических и респираторных осложнений, при прогрессировании МДД формируется различная ортопедическая патология, возникают мышечно-сухожильные контрактуры [35].

В целом прогноз заболевания неблагоприятный: средняя продолжительность жизни у пациентов с МДД составляет 27,9 года, смерть наступает вследствие кардиологических, респираторных и ортопедических осложнений [2, 36].

**Диагностика.** Поскольку МДД — заболевание со 100% летальностью в юношеском возрасте, одним из важнейших моментов становится внутриутробная диагностика заболевания. На данный момент в мире разрешена пренатальная диагностика МДД с целью прерывания беременности в случае положительного результата обследования. Наиболее часто используют секвенирование Сэнгера и анализ микросателлитных маркёров дезоксирибонуклеиновой кислоты (STR-анализ) [37].

В настоящее время разработан диагностический алгоритм при подозрении на МДД, включающий биохимический анализ крови, генетические, морфологические (иммуноцитохимическое окрашивание мышц с помощью антител к дистрофину) и инструментальные (ультразвуковое исследование, МРТ) методы исследования [2, 3, 29].

Изменения в биохимическом анализе крови представлены увеличением активности АЛТ, АСТ и КФК [16, 38]. Так, Л.П. Гринио в результате своих многолетних исследований наблюдала у пациентов с МДД повышение активности АЛТ в 5 раз, АСТ — в 4 раза, КФК — в 11 раз и более. При этом автор подчёркивает, что на последней стадии заболевания уровень КФК становится нормальным и даже сниженным [2]. Такого же мнения придерживаются и V.D. Nadarajah и соавт. [39].

Генетическое тестирование включает мультиплексную лигингозависимую амплифика-

цию зонда для поиска делеций и дупликаций, позволяющую идентифицировать до 70% генетических мутаций при МДД, а также секвенирование генов (при отрицательных результатах амплификации) для определения точечных мутаций и небольших делеций/вставок, которое позволяет идентифицировать остальные 25–30% генетических мутаций [2,3,40].

При наличии МДД иммуноцитохимическое окрашивание мышц с помощью антител к дистрофину позволяет определить его отсутствие в мышечном биоптате. При мышечной дистрофии Беккера дистрофин определяется частично, так же, как у женщины-носителя МДД [2].

Некоторые исследователи отмечают недостатки стандартных методов диагностики МДД. К примеру, повышение активности сывороточной КФК может быть недостоверным признаком МДД, так как уровень КФК падает при прогрессировании заболевания из-за потери мышечной ткани либо может быть повышен у здоровых людей в результате физических нагрузок, напряжения или травмы скелетной мышцы. В дополнение к общепринятым методам диагностики авторы предлагают исследование совокупности уровней сывороточных биомаркёров (матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназы, остеопонтина) [39].

«Золотым стандартом» диагностики МДД служат генетическое исследование и биопсия мышц. Однако некоторые исследователи считают, что необходим поиск эффективных неинвазивных методов диагностики МДД на ранних этапах в связи с возрастанием количества пациентов младшего возраста. МРТ мышц — надёжный неинвазивный метод оценки вовлечения мышечных волокон в патологический процесс при нервно-мышечных расстройствах, а потому может быть широко использована на практике. МРТ позволяет обнаружить замещение мышц жировой тканью, а также идентифицировать отёк на ранних стадиях мышечной дегенерации [41,42].

Ещё одним неинвазивным методом оценки вовлечения мышц служит волновая эластрография. Она представляет собой ультразвуковую технику визуализации, которая определяет деформацию и сжимаемость ткани при наружном применении силы, что позволяет количественно оценить жёсткость ткани. Исследователи пришли к выводу, что волновая эластрография — более выгодный метод по сравнению с МРТ за счёт большей чувствительности и возможности мониторинга мышечных изменений даже в раннем возрасте [42].

Особое положение в диагностике МДД занимают оценочные тесты для определения уровня психомоторного развития пациентов. Шкалы Бэйли и Гриффитса специалисты рассматривают в качестве инструмента для оценки скорости развития у ребёнка в младшем возрасте (до 3 лет) и выявления психомоторных задержек на ранних стадиях МДД. В качестве оценочных средств некоторые авторы предлагают использовать тест 6-минутной ходьбы [29]. Существует предположение, что тест 6-минутной ходьбы является сложной задачей для физиотерапевтов в связи с поведенческими проблемами, возникающими у пациентов с МДД. Также люди с мышечной патологией физически слабо развиты и рискуют упасть во время продолжительной нагрузки. Данные проблемы можно решить путём сокращения времени ходьбы до 2 мин. Исследования К. Vill и соавт. показали, что надёжность теста 2-минутной ходьбы сопоставима с надёжностью стандартного теста 6-минутной ходьбы [43].

Пациентов старшего возраста, утративших способность к ходьбе, некоторые исследователи предлагают обследовать с помощью шкалы оценки верхней конечности Брука [3,29]. А. Hunt и соавт. предлагают оценивать моторное развитие и с помощью функциональной шкалы оценки мышечной дистрофии, включающей четыре раздела: «мобильность» (изменение положения тела в пространстве), «повседневная жизнедеятельность», «функция верхней конечности» и «двигательные нарушения» (например, контрактуры конечностей). Эта шкала проста и удобна в применении для оценки пациентов с МДД в возрасте 6 лет и старше [27].

**Лечение** МДД должно быть мультидисциплинарным, комплексным и адаптированным к профилю пациента, а также к стадии клинического прогрессирования [29]. В настоящее время основная роль в терапии МДД отведена глюкокортикоидам (ГК), в частности преднизолону (0,75 мг/кг в день) и дефлазакорту (0,9 мг/кг в день) [29]. По мнению авторов, данный вид терапии позволяет замедлить прогрессирование заболевания за счёт стимуляции синтеза инсулиноподобного фактора роста и пролиферации миобластов, а также снижения выработки цитокинов и реактивности лимфоцитов, в результате чего происходит увеличение объёма и силы мышц.

А. N. Osorio и соавт. высказывают мнение о том, что прерывистое введение преднизолона и дефлазакорта (с чередованием дней) менее эффективно, но связано с меньшим количеством

побочных эффектов, чем непрерывное введение в течение 10 дней, сменяющееся 10 днями перерыва [29]. Та же тенденция обнаружена и при введении низких доз преднизолон (0,30–0,35 мг/кг в день). В то же время следует учитывать увеличение массы тела и развитие кушингоидного внешнего вида при введении высоких доз ГК [44]. Наряду с замедлением прогрессирования мышечной слабости преднизолон и дефлазакорт улучшают лёгочную функцию, обладают умеренным кардиопротективным эффектом у пациентов 20 лет и старше, а также снижают потребность в хирургическом лечении сколиоза [45].

Помимо ГК, предложена терапия, направленная на процессы транскрипции и трансляции. В настоящий момент единственными средствами, прошедшими доклиническую разработку и достигшими фазы клинических испытаний, остаются препараты аталурен и этеплирсен [29].

Аталурен модулирует аппарат мРНК-трансляции<sup>1</sup> посредством вставки определённых родственных тРНК<sup>2</sup> близ сайта нонсенс-кодонов, что способствует безошибочному рибосомному считыванию и позволяет преобразовывать нефункциональный усечённый белок в функциональный. Аталурен условно разрешён Европейским агентством лекарственных средств в июле 2014 г. для лечения МДД, вызванной случайной мутацией гена дистрофина, у амбулаторных больных старше 2 лет.

Этеплирсен — антисмысловой олигонуклеотид, предназначенный для пропуска экзона 51, что позволяет восстановить считывание в центральной области гена (в 13% случаев МДД). Было показано, что он повышает количество дистрофина в мышечной ткани в экспериментальном испытании, поэтому препарат был утверждён Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США [29].

Особое внимание учёные уделяют поиску препаратов для минимизации осложнений. Терапию дыхательной недостаточности у пациентов с МДД С.М. McDonald и соавт. предлагают проводить с помощью препарата идебенон в дозе 900 мг/сут [33]. А. Сатасчо в рекомендациях по поддержке дыхательной функции у пациентов с МДД подчёркивает необходимость привлечения пульмонолога, ежегодного проведения оценки форсированной жизненной ём-

кости лёгких, а каждые полгода — насыщения крови  $O_2$  и пиковой скорости кашля [46]. В литературе освещена важность проведения своевременного исследования сна с целью выявления периодов гиповентиляции и апноэ [47], систематического использования физической терапии для предотвращения осложнений на поздних стадиях МДД [48], коррекции ортопедических осложнений и применения технических средств реабилитации [3, 29, 35].

В настоящее время активно идёт разработка экспериментальных методов лечения МДД, в частности заместительной генной терапии. Она может стать эффективным средством лечения МДД, но её использование осложняется размером гена *DMD* — одного из самых больших в геноме человека. Аденоассоциированный вирус считают лучшим способом доставки генов, несмотря на ограниченную упаковочную ёмкость. В качестве одного из препаратов заместительной генной терапии предложен нусинерсен, который становится препаратом выбора при спинальной мышечной атрофии 5q, связанной с мутациями в гене *SMN1*, но по мнению некоторых исследователей он способен повышать вероятность общего выживания и при МДД [45].

**Заключение.** Таким образом, клинические проявления МДД достаточно хорошо изучены, однако патогенетические механизмы заболевания всё ещё остаются недостаточно исследованными. Несмотря на активный поиск лекарственных препаратов и методов терапии, до сих пор эффективное лечение не разработано. Основной задачей анализа доступных источников, посвящённых наиболее актуальным вопросам МДД, было стимулирование исследовательской и общественной активности в решении нерешённых на сегодняшний день проблем. Необходимы дальнейший поиск новых средств терапии для увеличения продолжительности жизни и совершенствование реабилитационной помощи для повышения качества жизни и облегчения состояния пациентов.

**Участие авторов.** Д.Д.Г проводила сбор и анализ данных литературы, была руководителем работы; А.А.Н. проводила сбор данных литературы.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

<sup>1</sup>мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

<sup>2</sup>тРНК — транспортная рибонуклеиновая кислота.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Metcalf W.K. Reliability of quantitative muscle testing in healthy children and in children with Duchenne muscular dystrophy using a hand-held dynamometer. *Phys. Ther.* 1988; 68: 977–982. DOI: 10.1093/ptj/68.6.977.
2. Гринио Л.П. *Атлас нервно-мышечных болезней*. М.: Издательский дом АНС. 2004; 168 с. [Grinio L.P. *Atlas nervno-myshechnykh zabolevaniy*. (Atlas of neuromuscular diseases.) Moscow: Izdatel'skiy dom ANS. 2004; 168 p. (In Russ.)]
3. *Рекомендации по ведению пациентов с миодистрофией Дюшенна*. 2-е издание. М.: фонд «Мой-Мио». 2018; 63 с. [*Rekomendatsii po vedeniyu patsientov s miodistrofiei Dyushenna*. (Recommendations for the management of patients with Duchenne myodystrophy.) 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: fond "MoyMio". 2018; 63 p. (In Russ.)]
4. Ахмедова П.Г., Угаров И.В., Умаханова З.Р. и др. Распространённость прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера в Республике Дагестан (по данным Регистра нервно-мышечных заболеваний). *Мед. генетика*. 2015; 14 (1): 20–24. [Achmedova P.G., Ugarov I.V., Umachanova Z.R. et al. Prevalence of progressive Duchenne/Becker muscular dystrophy in Republic of Dagestan (according to the Register of neuromuscular disease. *Meditsinskaya genetika*. 2015; 14 (1): 20–24. (In Russ.)]
5. Амелина С.С., Ветрова Н.В., Пономарёва Т.И. и др. Популяционная генетика наследственных болезней в 12 районах Ростовской области. Нозологический спектр моногенных наследственных болезней. *Валеология*. 2014; (2): 35–42. [Amelina S.S., Vetrova N.V., Ponomareva T.I. et al. The diversity of monogenic hereditary diseases in the twelve districts of the Rostov region. *Valeologiya*. 2014; (2): 35–42. (In Russ.)]
6. Краснов М.В., Краснов В.М., Саваскина Е.Н. и др. Эпидемиология, этнотерриториальные, генетические особенности наследственных болезней у детей Чувашской республики. *Вестн. Чувашского ун-та*. 2010; (3): 119–125. [Krasnov M.V., Krasnov V.M., Savaskina E.N. et al. Epidemiology, ethnoterritorial, genetic, clinically-patogenetic features of some congenital diseases of the Chuvash republic children. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2010; (3): 119–125. (In Russ.)]
7. Влодавец Д.В. Новая таргетная терапия при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2015; (4): 220–220. [Vlodavets D.V. New target therapy for progressive Duchenne muscular dystrophy. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2015; (4): 220–220. (In Russ.)]
8. Trabelsi M., Beugnet C., Deburgrave N. et al. When amid-intronic variation of DMD gene creates an ESE site. *Neuromusc. Dis.* 2014; 24 (12): 1111–1117. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.07.003.
9. Bladen C.L., Salgado D., Monges S., Foncuberta M.E. The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of More than 7,000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations. *Hum. Mutat.* 2015; 36 (4): 395–402. DOI: 10.1002/humu.22758.
10. Aartsma-Rus A., Van Deutekom J.C., Fokkema I.F. et al. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve*. 2006; 34 (2): 135–144. DOI: 10.1002/mus.20586.
11. Дубинин М.В., Старинец В.С., Теньков К.С. и др. Влияние мышечной дистрофии Дюшенна на транспорт ионов кальция в митохондриях скелетной мускулатуры. В сб.: *Соврем. пробл. мед. и естественных наук*. 2019; 168–169. [Dubinin M.V., Starinets V.S., Ten'kov K.S. et al. Effect of Duchenne muscular dystrophy of calcium ion transport in skeletal muscle mitochondria. In: *Sovremennyye problemy meditsiny i estestvennykh nauk*. 2019; 168–169. (In Russ.)]
12. Hoxha M. Duchenne muscular dystrophy: Focus on arachidonic acid metabolites. *Biomed. Pharmacotherapy*. 2019; 110: 796–802. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.034.
13. Colombo P., Nobile M., Tesei A. et al. Assessing mental health in boys with Duchenne muscular dystrophy: emotional, behavioural and neurodevelopmental profile in an Italian clinical sample. *Eur. J. Pediatric Neurol.* 2017; 21: 639–647. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.02.007.
14. Mori-Yoshimura M., Mizuno Y., Yoshida S. et al. Psychiatric and neurodevelopmental aspects of Becker muscular dystrophy. *Neuromusc. Disord.* 2019; 29 (12): 930–939. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.006.
15. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological, psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (1): 77–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
16. McMillan H.J., Gregas M., Darras B.T. et al. Serum transaminase levels in boys with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2011; 127 (1): e132–e136. DOI: 10.1542/peds.2010-0929.
17. Mirski K.T., Crawford T.O. Motor and cognitive delay in Duchenne muscular dystrophy: Implication for early diagnosis. *J. Pediatrics*. 2014; 165 (5): 1008–1010. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.07.006.
18. Sussman M. Duchenne muscular dystrophy. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2002; 10: 138–151. DOI: 10.5435/0012-4635-200203000-00009.
19. Абдрахманова Ж. Клинико-диагностические аспекты верификации мышечной дистрофии Дюшенна. *Клин. мед. Казахстана*. 2012; (4): 97–100. [Abdrakhmanova Zh. Clinical and diagnostic aspects of verification of Duchenne muscular dystrophy. *Journal of clinical medicine of Kazakhstan*. 2012; (4): 97–100. (In Russ.)]
20. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P. *Adams and Victor's Principles of neurology*. McGraw-Hill education. 2014; 1427–1430.
21. Mattar F.L., Sobreira C. Hand weakness in Duchenne muscular dystrophy and its relation to physical disability. *Neuromusc. Dis.* 2008; 18 (3): 193–198. DOI: 10.1016/j.nmd.2007.11.004.
22. Arun R., Srinivas S., Mehdian S.M. Scoliosis in Duchenne's muscular dystrophy: a changing trend in surgical management. *Eur. Spine J.* 2010; 19: 376–383. DOI: 10.1007/s00586-009-1163-x.
23. Matsumura T., Saito T., Fujimura H. et al. A longitudinal cause-of-death analysis of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011; 51 (10): 743–750. DOI: 10.5692/clinicalneuro.51.743.
24. Повереннова И.Е., Захаров А.В., Черникова В.В. Анализ клинических и инструментальных параметров, характеризующих кардиомиопатию при различных формах прогрессирующих мышечных дистрофий. *Саратовский науч.-мед. ж.* 2017; (1): 160–164. [Poverennova I.E., Zakharov A.V., Chernikova V.V. The analysis of the clinical and tool parameters characterizing a cardiomyopathy at various forms of the progressing muscular dystrophies. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2017; (1): 160–164. (In Russ.)]
25. Черникова В.В., Повереннова И.Е., Качковский М.А. Прогнозирование риска развития кардиомиопатии у детей с миодистрофией Дюшенна. *Ульяновский мед.-биол. ж.* 2016; (4): 37–42. [Chernikova V.V., Poverennova I.E., Kachkovskiy M.A. Prognostication of the risk of development of cardiomyopathy in children with myodystrophy of Duchenne. *Ulyanovskiy med.-biol. zh.* 2016; (4): 37–42. (In Russ.)]

- kova V.V., Poverennova I.E., Kachkovskiy M.A. Predicting risk for cardiomyopathy in children with Duchenne muscular dystrophy. *Ul'yanovskiy medico-biologicheskij zhurnal*. 2016; (4): 37–42. (In Russ.)]
26. D'Amico A., Catteruccia M., Baranello G. et al. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Italy in the last decade: critical issues and areas for improvements. *Neuromusc. Dis.* 2017; 27: 447–451. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.06.555.
27. Hunt A., Carter B., Abbott J. et al. Pain experience, expression and coping in boys and young men with Duchenne Muscular Dystrophy — A pilot study using mixed methods. *Eur. J. Pediatric Neurol.* 2016; 20: 630–638. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.03.002.
28. Lager C., Kroksmark A.-K. Pain in adolescents with spinal muscular atrophy and Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Eur. J. Pediatric Neurol.* 2015; 19: 537–546. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.04.005.
29. 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): 469–481. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.01.001.
30. Ricotti V., Mandy W.P., Scoto M., Pane M. Neurodevelopmental, emotional and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Development. Med. Child Neurol.* 2016; 58: 77–84. DOI: 10.1111/dmcn.12922.
31. Pane A., Messina S., Bruno D. et al. Duchenne muscular dystrophy and epilepsy. *Neuromusc. Dis.* 2013; 23: 313–315. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.01.011.
32. Van Ruiten H.J.A., Betollo C.M., Cheetham T. et al. Why are some patients with Duchenne muscular dystrophy dying young: An analysis of causes of death in North East England. *Eur. J. Pediatric Neurol.* 2016; 20: 904–909. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.07.020.
33. McDonald C.M., Meier T., Voit T. et al. Idebnone reduced respiratory complications in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2016; 26 (8): 473–480. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.05.008.
34. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *JACC.* 2018; 72 (14): e91–e220. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.054.
35. Griffet J., Decroq L., Rauscent H. et al. Lower extremity surgery in muscular dystrophy. *Orthopaed. Traum. Surg. Res.* 2011; 97 (6): 634–638. DOI: 10.1016/j.otsr.2011.04.010.
36. Passamano L., Taglia A., Palladino A. Improvement of survival in Duchenne muscular dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta. Myol.* 2012; 31 (2): 121–125. PMID: 23097603.
37. Dinh L.T., Tran V.K., Luong L.H. et al. Assesment of 6 STR loci for prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Taiwanese J. Obstet. Gynecol.* 2019; 58: 645–649. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.07.011.
38. Zhu Y., Zhang H., Sun Y. Serum enzyme profiles differentiate five types of muscular dystrophy. *Dis. Markers.* 2015; 2015: 543282. DOI: 10.1155/2015/543282.
39. Nadarajah V.D., van Putten M., Chaouch A. et al. Serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a biomarker for monitoring disease progression in Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Neuromusc. Dis.* 2011; 21 (8): 569–578. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.05.011.
40. Hwa H.-L., Chang Y.-Y., Chen C.-H. et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification identification of deletions and duplications of the Duchenne muscular dystrophy gene in Taiwanese subjects. *J. Formosan Medial Assoc.* 2007; 106 (5): 339–346. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60318-1.
41. Kwon J.M., Abdel-Hamid H.Z., Al-Zaidy S.A. et al. Clinical follow-up for Duchenne muscular dystrophy newborn screening: a proposal. *Muscle & Nerve.* 2016; 54: 186–191. DOI: 10.1002/mus.25185.
42. Pichiecchio A., Alessandrino F., Bortolotto C. et al. Muscle ultrasound elastography and MRI in preschool children with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromusc. Dis.* 2018; 28: 476–483. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.02.007.
43. Vill K., Ille L., Schroeder S.A. et al. Six-minute walk test versus two-minute walk test in children with Duchenne muscular dystrophy: Is more time more information? *Eur. J. Pediatric Neurol.* 2015; 19: 640–646. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.08.002.
44. Moxley R.T., Ashwal S., Pandya S. Practice parameter corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2005; 64 (1): 13–20. DOI: 10.1212/01.WNL.0000148485.00049.B7.
45. Ke Q., Zhao Z.-Y., Mendell J.R. et al. Progress in treatment and newborn screening for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *World J. Pediatrics.* 2019; 15: 219–225. DOI: 10.1007/s12519-019-00242-6.
46. Camacho A. Distrofia muscular de Duchenne. *An. Pediatr. Contin.* 2014; 12: 47–54. DOI: 10.1016/S1696-2818(14)70168-4.
47. Mellies U., Ragette R., Schwake C. et al. Daytime predictors of sleep disordered breathing in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Neuromusc. Dis.* 2003; 13: 123–128. DOI: 10.1016/S0960-8966(02)00219-5.
48. Tzeng A.C., Bach J.R. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest.* 2000; 118: 1390–1396. DOI: 10.1378/chest.118.5.1390.