

УДК 616.74-007.17-056-532:575.224.22

**М.А. Гончарь¹, О.Л. Логвинова^{1,2}, Е.П. Помазуновская^{2,1},
Л.Г. Тельнова¹, Н.Р. Бужинская¹, М.И. Приходько¹**

Современные принципы диагностики и лечения мышечной дистрофии Дюшенна (update 2018)

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина²КУОЗ «Областная детская клиническая больница», г. Харьков, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.4(92):91-97; doi 10.15574/SP.2018.92.91

В статье описаны течение прогрессирующей мышечной дистрофии, обусловленной мутацией 52 экзона гена дистрофина, а также дифференциальные клинические и биохимические маркеры различных видов мышечных дистрофий. Авторы продемонстрировали собственное клиническое наблюдение тяжелой формы прогрессирующей мышечной дистрофии — дистрофии Дюшенна у пробандов по материнской линии. Дебют заболевания у братьев отличался сроками появления первых признаков заболевания: в 4 года у двоюродного брата, в полтора года — у пробанда, что свидетельствовало об известном феномене антиципации — «омоложения» заболевания у более молодых родственников. На клиническом примере показаны современные методы диагностики и лечения заболевания у детей, что подкреплено выдержками из мировых протоколов и результатами клинических испытаний.

Ключевые слова: прогрессирующие мышечные дистрофии, дистрофия Дюшенна, диагностика, лечение, дети.

Modern principles of diagnosis and treatment of Duchene muscular dystrophy (update 2018)

M.A. Gonchar¹, O.L. Logvinova², E.P. Pomazunovskaya^{2,1}, L.G. Telnova¹, N.R. Buginska¹, M.I. Prikhodko¹

¹Kharkiv Medical University, Ukraine²Communal Health Protection Institution «Oblast Children's Clinical Hospital», Kharkiv, Ukraine

The article describes the course of progressive muscular dystrophy due to the mutation of 52 exons of the dystrophin gene as well as differential clinical and biochemical markers of various types of muscular dystrophy. The authors presented their own clinical observation of the severe form of progressive muscular dystrophy — Duchene's dystrophy in maternal probands. The disease onset among the brothers differed in terms of the first manifestations: the cousin had the onset at four years of age and the disease in the proband started in 18 months that was evidenced by the well-known phenomenon of anticipation — «rejuvenation» of the disease in younger relatives. The modern methods of diagnosis and treatment of the disease in children, which is supported by excerpts from the world protocols, and the results of clinical trials are demonstrated in the article.

Key words: progressive muscular dystrophy, Duchene dystrophy, diagnosis, treatment, children.

Сучасні принципи діагностики і лікування м'язової дистрофії Дюшенна (update 2018)

М.О. Гончар¹, О.Л. Логвінова², О.П. Помазуновська^{2,1}, Л.Г. Тельнова¹, Н.Р. Бужинська¹, М.І. Приходько¹

¹Харківський національний медичний університет, Україна²КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Харків, Україна

У статті описано перебіг прогресуючої м'язової дистрофії, зумовленої мутацією 52 екзона гена дистрофіна, а також диференціальні клінічні та біохімічні маркери різних видів м'язової дистрофії. Автори продемонстрували власне клінічне спостереження важкої форми прогресуючої м'язової дистрофії — дистрофії Дюшенна у пробандів по материнській лінії. Дебют захворювання у братів відрізнявся термінами появи перших ознак захворювання: у 4 роки у двоюрідного брата, у півтора року — у пробанда, що свідчило про відомий феномен антиципції — «омолодження» захворювання у більш молодих родичів. На клінічному прикладі показані сучасні методи діагностики та лікування захворювання у дітей, що підкріплено витягами зі світових протоколів і результатами клінічних випробувань.

Ключові слова: прогресуючі м'язові дистрофії, дистрофія Дюшенна, діагностика, лікування, діти.

Введение

Прогрессирующие мышечные дистрофии П(G71) — гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией скелетных мышц. Данная группа заболеваний включает до 30 видов мышечных дистрофий. Наиболее распространены прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) Дюшенна (0,3–5 случаев на 100000 населения), ПМД Беккера (2,4 на 100000) и ПМД Ландузи–Дежерина (5 на 100000). Реже наблюдают конечностно-поясные формы ПМД (0,1–1,3 на 100000), прогрессирующую мышечную дистро-

фию Эмери–Дрейфуса (1–2 на 100000), окулофарингеальную ПМД и дистальные миопатии (1,3–3,3 на 100000) [1,3]. Определить риск формирования прогрессирующей мышечной дистрофии в настоящее время возможно с помощью пренатальной биопсии хориона, которая проводится на 11–14 неделях беременности, или амниоцентеза после 15 недели гестации. С 18-й недели посконцептуального периода можно провести забор крови плода [2,3].

В основе заболевания лежит поломка (точечная мутация, делеция или дупликация экзонов) в гене прогрессирующей мышечной



Рис. 1. Ребенок Ф., мальчик, 6 лет, DS: мышечная дистрофия Дюшенна, стадия сохраненной способности к самостоятельному передвижению. Задержка физического развития



Рис. 2. Ребенок Ф., мальчик, 6 лет, DS: мышечная дистрофия Дюшенна, стадия сохраненной способности к самостоятельному передвижению: А и Б — этапы оценки физиологических рефлексов

дистрофии, который расположен на коротком плече (p) X-хромосомы (Xp21.2). Этот ген регулирует синтез белка дистрофина, который отвечает за соединение цитоскелета миоцита с внеклеточным матриксом через белковый комплекс. Дефицит дистрофина приводит к проникновению избыточного кальция в саркомеру (клеточную мембрану), как следствие изменения этих сигнальных путей, цитоплазма заполняет митохондрии и разрывает последние. Характерная для дистрофии скелетных мышц митохондриальная дисфункция приводит к усилению стресса, вызванного цитозольным-кальциевым сигналом и усилению

производства стресс-индуцированных активных форм кислорода, апоптозу миоцита и замене мышечной ткани на жировую и/или соединительную [1,2,6].

Материал и методы исследования

Приводим *клиническое наблюдение* ребенка Ф., мальчика, 6 лет, направленного в педиатрическое отделение для детей с множественными аномалиями развития и редкими (орфанными) заболеваниями Харьковской ОДКБ для уточнения характера изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, с жалобами на слабость в ногах, нарушение ходьбы.

Из анамнеза жизни и заболевания известно, что ребенок от 3-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, 3-х срочных родов. Семейный анамнез был отягощен по материнской линии: у двоюродного брата в 4 года диагностирована мышечная дистрофия Дюшенна, по поводу чего он наблюдается в генетическом центре.

При поступлении в ОДКБ отмечено, что мальчик пониженного питания, интеллект соответствует возрасту. Выявлено низкое физическое развитие по массе (-2 сигмы) и по росту (-1 сигма) (рис. 1). Ребенок не мог самостоятельно подняться по лестнице, встать с пола, присесть.

Обращал на себя внимание характерный неврологический статус. Отмечалось снижение сухожильных рефлексов с верхних конечностей (рис. 2). Рефлексы нижних конечности не вызывались. Мышечная сила: в кистях составляла 3–4 балла (норма — 5 баллов), сгибателях и разгибателях предплечья — 4 балла (норма — 5 баллов), дельтовидных мышцах — 3–4 балла (норма — 5 баллов). Оценка тыльного сгибания и разгибания стопы составила 4 и 5 баллов соответственно. Результат теста на сгибание и разгибание в колене составлял 4 балла (норма — 5 баллов). Анализ на приведение и разведение бедер отрицательный. Отсутствовала тыльная флексия в тазобедренном суставе, ребенок не имел положительного теста крыловидных лопаток. У мальчика наблюдалась «утиная походка». Приемы Говерса были позитивными.

При электромиографии нижних и верхних конечностей признаков мотосенсорной невропатии не выявлено. На электрокардиограмме регистрировалась синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений составляла 71 удар в минуту). При проведении электроэнцефало-

графии определялся десинхронный, асимметричный тип электроэнцефалограммы, эпилептичность выявлена не была, отмечались признаки ликворной гипертензии. Холтеровское мониторирование показало наличие эпизодов синоатриальной блокады II степени (4 эпизода). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена гепатомегалия. Описана дилатация аорты на уровне синусов Вальсальвы по результатам эхокардиографии. Костный возраст соответствовал четырем годам. Регистрировалось снижение минимальной плотности костной ткани на уровне поясничного отдела позвоночного столба по данным денситометрии (Total Area (cm²) 26,23; BMC (g) 9,62; BMD (g/cm²) 0,367; z-score-2,8). Функциональные пробы печени и почек показали признаки цитолиза и разрушения мышечной ткани: АЛТ 104,8 (норма до 31 ед/л), АСТ 246,6 (норма до 32 ед/л), ЛДГ 1637,1 (норма до 450 у.е.), креатинфосфокиназа 1113,8 (норма до 450). Ионизированный кальций был снижен.

Ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование, определена делеция 52

экзона гена дистрофина, что подтвердило предположение о наличии у ребенка мышечной дистрофии Дюшенна.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей ребенка.

Таким образом, на основании жалоб, данных анамнеза, особенностей фенотипа, неврологического статуса, лабораторно-инструментальных методов обследования был установлен диагноз: «Мышечная дистрофия Дюшенна, стадия сохраненной способности к самостоятельному передвижению. Задержка физического развития».

Обсуждение

Мышечная дистрофия Дюшенна — нервно-мышечное заболевание с рецессивным типом наследования, сцепленное с X-хромосомой. Заболевание названо в честь французского невропатолога Жюльема Бенджамина Аманда

Таблица 1

Дифференциально-диагностические критерии различных форм прогрессирующей мышечной дистрофии [1,2]

Формы	Дюшенна	Беккера—Кинера	Мэбри	Эрба	Дрейфуса—Хогана	Роттауфа—Мортье—Бейера	Ландузи—Дежерина
Распространённость	3,3:100000	1:30000	не известна	1,5:100000	не известна	не известна	0,9:100000
Манифестация	с 2–5 лет	с 10–15 лет	с 11–13 лет	с 11–20 лет	с 4–5 лет	с 5–10 лет	с 20 лет
Тип наследования	Xp21.2	Xp21	сцепленный с X-хромосомой	15q15.1 — q21.1 (AP)	нет данных	сцепленный с X-хромосомой	АД
Топика атрофии мышц	атрофия мышц тазового и плечевого пояса	проксимальные атрофии и парезы	атрофия в мышцах бедер и таза	конечно-поясничная атрофия	атрофия тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей	атрофия мышц плечевого пояса и дистальных отделах ног	круговые мышцы глаза и рта, большая грудная, передняя зубчатая и нижние отделы трапециевидной, широкой мышцы спины, двуглавой, трехглавой мышцы плеча
Псевдогипертрофия мышц	икроножных, ягодичных, дельтовидных, мышц живота и языка	икроножных мышц	икроножных мышц	икроножных мышц	нет	нет	нет
«Крыло-видные» лопатки	да	нет	нет	да	нет данных	нет данных	да
Костная патология	деформация стоп, грудной клетки, позвоночника, диффузный остеопороз	нет	нет	да	нет данных	нет данных	уплощение грудной клетки в переднезаднем направлении с ротацией внутрь плече-вых суставов
Кардиомиопатия	характерны	не характерны	характерны	редко	характерны	нет данных	редко
Ментальная функция	снижена	норма	норма	норма	норма	норма	норма

Дюшенна (Guillaume Benjamin Amand Duchenne), который впервые описал это заболевание в 1861 году. Болезнь манифестирует в возрасте от 3 до 5 лет и характеризуется прогрессирующим течением с последующей инвалидизацией

и средней продолжительностью жизни до 18 лет. По данным литературы, обнаружение нарушений в гене дистрофина при миодистрофии Дюшенна—Беккера возможно у 65–70% пациентов только с помощью полимеразной

Таблица 2

Техника проведения исследования функции мышечных групп [1,2,7]

Группы	Мышечные группы	Техника проведения
Сгибатели шеи	<i>m. sternodei-domastoideus</i> (n. accessories, C2-C3 — nn. cervicales) —	Больного просят наклонить (но не выдвигать) голову в сторону, а лицо повернуть в сторону, противоположную наклону головы. Врач противодействует этому движению
Разгибатели шеи	<i>mm. profundi colli</i> (C2-C4 — nn. cervicales) —	Больного просят запрокинуть назад голову. Врач противодействует этому движению
Пожимание плечами	<i>m. trapezius</i> (n. accessories, C2-C4 — nn. cervicales).	Больному предлагают «пожать плечами», преодолевая противодействие врача
Отведение плеча	<i>m. deltoideus</i> (C5-C6 — n. axillaris).	Пациент по просьбе врача отводит плечо в сторону по горизонтали; руку при этом рекомендуется согнуть в локтевом суставе. Врач оказывает сопротивление движению, пытаясь опустить его руку
Сгибатели в локтевом суставе	<i>m. biceps brachii</i> (C5-C6 — n. musculocutaneus).	Для исследования функции двуглавой мышцы плеча врач просит испытуемого супинировать кисть и согнуть руку в локтевом суставе, оказывая сопротивление этому движению
Разгибатели в локтевом суставе	<i>m. triceps brachii</i> (C6-C8 — n. radialis).	Врач становится сзади или сбоку от пациента, просит его разогнуть руку в локтевом суставе и препятствует этому движению
Разгибание в лучезапястном суставе	<i>mm. extensores carpi radialis longus et brevis</i> (C5-C6 — n. radialis), <i>m. extensor carpi ulnaris</i> (C7-C8 — n. radialis).	Тест, помогающий определить силу лучевого и локтевого разгибателей кисти. Пациент разгибает и приводит кисть с выпрямленными пальцами, а врач препятствует этому движению
Противопоставление большого пальца кисти	<i>m. opponens pollicis</i> (C8-T1 — n. medianus)	Обследуемому предлагают крепко прижать дистальную фалангу большого пальца к основанию проксимальной фаланги мизинца той же кисти и сопротивляться попытке разогнуть основную фалангу большого пальца. Используют и тест с полоской плотной бумаги: предлагают сжать её между I и V пальцами и испытывают силу прижатия
Отведение мизинца	<i>m. abductor digiti minimi</i> (C8-T1 — n. ulnaris)	Тест для определения силы мышцы, отводящей мизинец. Врач пытается привести к остальным пальцам отведённый мизинец пациента вопреки его сопротивлению
Разгибание основных фаланг II–V пальцев	<i>m. extensor digitorum communis</i> , <i>m. extensor digiti minimi</i> , <i>m. extensor indicis</i> (C7-C8 — n. profundus n. radialis)	Тест, применяемый для определения силы общего разгибателя пальцев кисти, разгибателя мизинца и разгибателя указательного пальца. Больной разгибает основные фаланги II–V пальцев кисти, когда средние и ногтевые согнуты; врач преодолевает сопротивление этих пальцев, а другой рукой фиксирует его лучезапястный сустав
Сгибание бедра в тазобедренном суставе	<i>m. iliopsoas</i> (L1-L3 — n. femoralis)	Просят сидящего больного согнуть бедро (привести его к животу) и одновременно, оказывая сопротивление этому движению, воздействуют на нижнюю треть бедра. Можно исследовать силу сгибания бедра и в положении пациента лёжа на спине. Для этого предлагают ему поднять выпрямленную ногу и удерживать её в таком положении, преодолевая давление вниз ладони врача, упирающейся в область середины бедра больного. Снижение силы этой мышцы относят к ранним симптомам поражения пирамидной системы. Разгибание ноги в коленном суставе — тест для определения силы четырёхглавой мышцы бедра. Исследование проводят в положении пациента лёжа на спине, нога согнута в тазобедренном и коленном суставах. Просят его разогнуть ногу, подняв голень. Одновременно подводят руку под колено пациента, придерживая его бедро в полусогнутом положении, другой рукой оказывают давление на голень по направлению книзу, препятствуя её разгибанию. Для тестирования силы этой мышцы пациента, сидящего на стуле, просят разогнуть ногу в коленном суставе. Одной рукой оказывают сопротивление этому движению, другой — пальпируют сокращающуюся мышцу.
Разгибание ноги в коленном суставе	<i>m. quadriceps femoris</i> (L2-L4 — n. femoralis)	Исследование проводят в положении пациента лёжа на спине, нога согнута в тазобедренном и коленном суставах, стопа плотно соприкасается с кушеткой. Пытаются выпрямить ногу пациента, предварительно дав ему задание не отрывать стопу от кушетки.
Сгибание ноги в коленном суставе	<i>m. biceps femoris</i> , <i>m. semitendinosus</i> , <i>m. semimembranosus</i> (L1-S2 — n. ischiadicus)	Пациента, лежащего на спине с выпрямленными ногами, просят тянуть стопы по направлению к себе, несколько приводя внутренние края стоп, при этом врач оказывает сопротивление этому движению.
Разгибание (тыльное сгибание) стопы в голеностопном суставе	<i>m. tibialis anterior</i> (L4-L5 — n. peroneus profundus)	Больной, лежащий на спине с выпрямленными ногами, совершает подошвенное сгибание стоп, вопреки противодействию ладоней врача, которые оказывают давление на стопы в противоположном направлении.

Таблица 3

Критерии оценки силы мышц по 6-балльной шкале [1–3]

Балл	Мышечная сила
0	Мышечное сокращение отсутствует
1	Видимое или пальпируемое сокращение мышечных волокон, но без локомоторного эффекта
2	Активные движения возможны лишь при устранении действия силы тяжести (конечность помещается на опору)
3	Активные движения в полном объеме при действии силы тяжести, умеренное снижение силы при внешнем противодействии
4	Активные движения в полном объеме при действии силы тяжести и другого внешнего противодействия, но они слабее, чем на здоровой стороне
5	Нормальная мышечная сила

цепной реакции или блот-гибридизации (по Саузерну) [1,2].

Развитие миопатии Дюшенна связывают с теорией «рамки считывания». «Рамка считывания» — последовательность нуклеотидов, которая задает положение первого основания (кодон инициации). Если мутации ведут к нарушению «рамки считывания», то белок дистрофин не синтезируется. При мутациях, при которых не нарушается «рамка считывания», соответственно, синтезируется аномальный укороченный либо удлинённый белок дистрофин, с клинической картиной миопатии Беккера [1,2].

В таблице 1 представлены дифференциальная клинические и биохимические маркеры различных форм мышечных дистрофий. Так, для больных характерна специфическая походка и осанка, позднее начало ходьбы, псевдогипертрофия различных групп мышц, кардиомиопатия и снижение интеллекта. В связи с медленным прогрессированием мышечной дистрофии и неравномерностью их поражения, в дебюте заболевания страдают отдельные группы мышц и/или их участки, что в свою очередь создает возможность для относительной компенсации двигательных расстройств и манифестации заболевания в различных возрастных группах. В течение заболевания угасают сухожильные рефлексы и при этом сохраняются чувствительность и координация. Функции тазовых органов всегда сохранены. Нередко наблюдается поражение внутренних органов, чаще сердца [1,3].

Методы оценки состояния нервно-мышечной системы включают физикальную оценку, лабораторные и инструментальные исследования [1–3].

При физикальном анализе рекомендовано проводить оценку следующих маркеров мышечной дистрофии (уровень доказательности В):

- оценку состояния нервно-мышечной системы с помощью стандартизированных шкал и тестов (техника проведения исследова-

ования функции мышечных групп представлена в табл. 2);

- исследование мышечного тонуса и силы. Для исследования силы мышц в клинической практике чаще всего руководствуются принципом «напряжения-преодоления». Силу мышц обычно оценивают в баллах, чаще всего по 6-балльной шкале (табл. 3);
- исследование сухожильных рефлексов;
- исследование походки;
- визуальный осмотр мышц;
- симптом Говерса;
- осмотр костно-суставной системы;
- исследование поведения ребенка и когнитивной функции.

Пациенты с мышечной дистрофией Дюшенна обычно ходят «на носочках», в связи с повышенным тонусом икроножных мышц, что является одним из этапов адаптации к утрате функций нижних конечностей; отмечают частые падения, усталость, усиление поясничного лордоза. Постепенно формируются мышечные контрактуры, которые существенно уменьшают функциональность ахиллова и подколенного сухожилий, поскольку количество мышечных волокон уменьшается и трансформируется в фиброз мышц. Имеет место повышенный риск нейроповеденческого расстройства, например, синдром дефицита внимания и гиперактивности, часто возникают расстройства аутистического спектра, дислексия и дефицит когнитивных функций. Предполагается, что последние обусловлены нарушением функции дистрофина в структурах головного мозга [3].

В перечень лабораторных исследований необходимо включать исследование уровня креатинфосфокиназы, повышение которой является облигатным ранним доклиническим признаком (уровень доказательности В). Кроме того, необходимы лабораторные исследования уровня трансаминаз и лактатдегидрогеназы. Тестирование позволяют опеределить тип мутации экзона методом полимеразной

Таблица 4

Дифференциальный диагноз прогрессирующей мышечной дистрофии

Тип нарушения	Нозологическая форма	Основные схожие симптомы
Воспалительная миопатия	Полимиозит Миозит с включениями	Постепенно развивающаяся слабость мышц, повышение КФК
Врожденные миопатии	Немалиновая миопатия Болезнь центрального стержня и мультистержневая миопатии Центронуклеарная миопатия Миопатия с гиалиновыми тельцами	Мышечная слабость, гипотония при нормальном или умеренно повышенном уровне КФК, наличие скелетных нарушений
Метаболические миопатии	Гликогеноз II типа (болезнь Помпе) Гликогенозы IIIa, IV, V и VII типов Болезнь МакАрдля (поздняя форма) Митохондриальные миопатии Жировые миопатии	Гипотония, слабость мышц, утомляемость, снижение устойчивости к нагрузкам, повышение КФК, кардиомиопатия, плотные на ощупь икроножные мышцы, возможен прием Говерса
Болезни мотонейрона	Спинальные мышечные атрофии, тип I, II и III Булбоспинальная амиотрофия (болезнь Кеннеди) Боковой амиотрофический склероз	Слабость мышц, атрофия мышц, кардиомиопатия, наличие скелетных нарушений, возможно повышение КФК, респираторные нарушения
Болезни нервно-мышечной передачи	Миастения гравис Врожденные миастенические синдромы Синдром Ламберта—Итона	Слабость мышц, утомляемость, респираторные нарушения

цепной реакции или блот-гибридизации (уровень доказательности А).

К рекомендованным инструментальным методам диагностики относится ультразвуковое исследование мышц, электромиография, эхокардиография и биопсия мышц (уровень доказательности А). При ультразвуковом исследовании мышц обычно выявляются признаки мышечной дегенерации: замена мышечной ткани на жировую или фиброзную. Характерный миопатический тип электромиографии с короткими остроконечными многочисленными потенциалами, характерно снижение амплитуды потенциалов при достаточной их частоте, а также укорочение и полифазный характер потенциалов действия двигательных единиц. Специфичным маркером является повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК).

Алгоритм диагностики прогрессирующей мышечной дистрофии состоит из нескольких этапов. Если ребенок начинает ходить в возрасте старше 16 месяцев, выявлен положительный симптом Говерса или иное нарушение мышечной функции, определен отягощенный семейный анамнез, а также если в сыворотке крови повышен уровень трансаминаз неуточненного генеза, рекомендовано исследование креатинфосфокиназы. В свою очередь, повышенный уровень креатинфосфокиназы обуславливает необходимость молекулярной диагностики мутации гена дистрофина и проведения биопсии мышц ребенка [1,2].

Дифференциальная диагностика прогрессирующей мышечной дистрофии представлена в табл. 4 [1,2,3].

На современном этапе лечение симптоматическое и направлено на улучшение качества жизни больного.

Немедикаментозное лечение предполагает диету, обогащенную витаминами и минералами, а также адекватную физическую нагрузку. Проводится физиотерапия для поддержания мышечной силы и функции суставов. По мере прогрессирования заболевания необходимым становится использование специальных респираторных механизмов, позволяющих обеспечить нормальный процесс дыхания [1,2,4,6].

Системные глюкокортикостероиды позволяют замедлить прогрессирующую атрофию мышечной ткани (уровень доказательности В). Препаратом выбора для лечения заболевания является преднизолон, который назначается в дозе 0,75 мг/кг/сутки. При наличии противопоказаний к применению преднизолона возможно применение дефлазокорта в дозе 0,9 мг/кг/сутки [1,2,4,6].

Многие методы терапии пока находятся на различных стадиях клинических испытаний. Перспективным считается лечение стволовыми клетками (клетками-сателлитами). Разрабатываются методы регулирования экспрессии гена утрофина, аутосомного гомолога гена дистрофина.

В настоящее время продолжают исследования по коррекции пропусков экзона с помо-

щью вспомогательной технологии (процесса сплайсинга, трансляции РНК). Еще в 1990 году Ингланд и др. (England et al.) заметили, что у пациентов с легкой формой мышечной дистрофии Веккер (mild Beckers muscular dystrophy) не хватает 46% генетического материала, с помощью которого кодируется область гена дистрофина. Эта функциональная, но усеченная, форма гена натолкнула ученых на мысль, что короткие участки дистрофина также могут быть полезными при лечении заболевания. Предполагается, что заболевание, вызванное делецией вставки или сплайс-мутацией, может быть излечено путем восстановления последовательности мРНК, то есть возвращением «рамки считывания» на нужное место. Учёным удалось отредактировать клетки сердечной мышцы с мутациями, которые приводят к развитию мышечной дистрофии Дюшенна. Открытие специалисты назвали «миоредактированием». Используя систему CRISPR-Cas9, исследователи «выбросили» из мРНК мутантные участки, а из «исправленных» клеток вырастили работающую сердечную мышцу. Так, ученым экспериментально удалось создать набор для пропуска экзонов у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией [5].

Выводы

Таким образом, прогрессирующая мышечная дистрофия является гетерогенной группой наследственных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей мышечной слабостью

и атрофией скелетных мышц. Наиболее частая форма, представленная в данном наблюдении, — мышечная дистрофия Дюшенна, формирование которой обусловлено мутацией 52 экзона гена дистрофина. Заболевание имеет характерную клиническую картину прогрессирования атрофии мышц тазового и плечевого пояса на фоне псевдогипертрофии икроножных, ягодичных, дельтовидных мышц, мышц живота и языка. Постепенно развивается деформация стоп, грудной клетки, позвоночника и диффузный остеопороз, а также прогрессирующая кардиопатия, приводящие к летальному исходу в молодом возрасте. В настоящее время единственным медикаментозным методом лечения сохранения мышечной силы и двигательной активности у пациентов с мышечной дистрофией является назначение стероидной терапии. Продолжаются клинические испытания по пересадке стволовых клеток и генной терапии.

Особенностью представленного клинического наблюдения является проявление данного заболевания у пробандов по материнской линии. Дебют заболевания у братьев отличался сроками появления первых признаков заболевания: в 4 года у двоюродного брата, в полтора года у пробанда, что свидетельствовало об известном феномене антиципации — «омоложения» заболевания у более молодых родственников.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Birnkrant D.J. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management / D.J. Birnkrant, K. Bushby, C.M. Bann et al. // *Lancet Neurol.* — 2018. — № 17 (4). — P. 347—361.
2. Birnkrant D.J. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management / D.J. Birnkrant, K. Bushby, C.M. Bann et al. // *Lancet Neurol.* — 2018. — № 17 (3). — P. 251—267.
3. Bushby K. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care / K. Bushby, R. Finkel, D.J. Birnkrant et al. // *Lancet Neurol.* — 2010. — № 9 (2). — P. 177—189.
4. Manzur A.Y. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy / Manzur A.Y., Kuntzer T, Pike M et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2016. — Электронный ресурс: http://www.cochrane.org/CD003725/NEUROMUSC_corticosteroid-therapy-duchenne-muscular-dystrophy.
5. Muntoni F. Genetic treatments in muscular dystrophies / F. Muntoni, D. Wells // *Curr Opin Neurol.* — 2007. — № 20. — P. 590—594.
6. van Ommen G. J. The therapeutic potential of antisense-mediated exon skipping / G. J. van Ommen, J. van Deutekom, A. Aartsma-Rus // *Curr Opin Mol Ther.* — 2008. — № 10. — P. 140—149.

Сведения об авторах:

Гончарь Маргарита Александровна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковский НМУ.

Адрес: г. Харьков, ул. Муранова, 5.

Логвинова Ольга Леонидовна — д.мед.н., доц. кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковский национальный медицинский университет.

Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4.

Помазуновская Елена Петровна — д.мед.н., ассистент каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского НМУ, зав. педиатрическим отделением для детей с редчайшими заболеваниями и множественными пороками развития КУОЗ ОДКБ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел. (057) 772-51-77.

Тельнова Л.Г. — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковский НМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Муранова, 5.

Бужинская Н.Р. — ассистент каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковский НМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Муранова, 5.

Статья поступила в редакцию 11.01.2018 г.