

¹Вялова Н.В., ²Пиотрович И.П., ³Сикора Н.В., ^{1,4}Скретнев А.С., ¹Коваленко В.О.,
³Елисеева М.В.

МИОДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35;

²ООО «Доступная медицинская помощь», 680031, Россия, г. Хабаровск, ул. Карла Маркса, 144/1;

³КГБУЗ «Перинатальный центр» имени Профессора Г.С. Постола Министерства
здравоохранения Хабаровского края, 680038, Россия, г. Хабаровск, ул. Истомина, 85;

⁴КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» имени А.К. Пиотровича, 680003, Россия,
г. Хабаровск, ул. Прогрессивная, 6

Резюме. Мышечная дистрофия Дюшенна – наследственное прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, связанное с патогенными вариантами в гене DMD, кодирующем белок дистрофин, и характеризующееся поражением поперечнополосатой мускулатуры туловища и кардиомиоцитов. Тип наследования заболевания – рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Проявляется в большинстве случаев у мальчиков. Женщины являются носительницами патогенного варианта. Это снижает настороженность медицинских специалистов в диагностике данной патологии у лиц женского пола. Клинические проявления от легких до выраженных симптомов, тяжелое течение у женщин также возможны и связаны с аномалиями X-хромосомы и неравновесной инактивацией X-хромосомы. В статье представлено клиническое наблюдение мышечной дистрофии Дюшенна у девочки с нонсенс-мутацией в гене DMD. Диагноз был заподозрен врачом-гастроэнтерологом с учетом высокого уровня трансаминаз и креатинфосфокиназы крови. Подчеркивается важность диагностики на доклинической стадии заболевания, что становится особенно актуальным при открывшейся возможности терапии пациентов с данным типом мутации.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, диагностика, ген DMD, мутация

¹Vyalova N.V., ²Piotrovich I.P., ³Sikora N.V., ^{1,4}Skretnev A.S., ¹Kovalenko V.O., ³Eliseeva M.V.

DUCHENNE MYODYSTROPHY

¹Far Eastern State Medical University, 35 Murav'eva-Amurskogo St., Khabarovsk, Russia, 680000;

²Available medical care, 144/1 Karla Marksa St., Khabarovsk, Russia, 680031;

³Professor G.S. Postol Perinatal Center, 85 Istomina St., Khabarovsk, Russia, 680038;

⁴A.K. Piotrovich Children Regional Clinical Hospital, 6 Progressivnaya St., Khabarovsk, Russia, 680003

Abstract. Duchenne muscular dystrophy is the hereditary progressive neuromuscular disease associated with mutations in the DMD gene encoding dystrophin protein and is characterized by striated muscles and cardiomyocytes impairment. It is X-linked recessive disorder and more prevalent in males. Females are carriers of the pathological mutation. It leads to impediment to diagnosis of this disease in women. Mild and severe clinical manifestations can also appear in women and they are attributable to chromosomal aberrations on the short arm of X-chromosome (Xp21.2) and skewed X-chromosome inactivation. The article presents a case of Duchenne muscular dystrophy in a girl with a nonsense mutation in the DMD gene. Primary diagnosis was suspected by gastroenterologist due to elevated levels of creatine phosphokinase and transaminase. The importance of diagnosis in preclinical stage of the disease is highlighted, moreover it became significantly relevant with appeared therapeutic options for patients with this mutation.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, diagnostics, DMD gene, mutation

Введение.

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – наследственное рецессивное нервно-мышечное заболевание, вызванное патогенными вариантами в гене DMD, которые изменяют функцию и структуру белка дистрофина, обеспечивающего прочность, стабильность и функциональность миофибрилл. Клинические проявления болезни впервые описаны французским ученым Дюшенном в 1861 г. Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой тип наследования заболевания удалось установить в 1989 г., когда на коротком плече X-хромосомы (Xp21.2-p21.1) был картирован ген DMD, который является одним из самых больших генов человека. Патогенные варианты в гене DMD, приводящие к развитию болезни, представлены чаще всего делециями различной протяженности, также возможны дубликации экзонов и точковые мутации в виде мутаций сайта сплайсинга, нонсенс-мутаций, дубликаций, инсерций. МДД страдают мальчики, получившие в большинстве случаев патогенный вариант от матери-носительницы, однако около трети случаев заболевания являются следствием спонтанной мутации в гене DMD [1, 2].

Нарушение синтеза белка дистрофина, отвечающего за целостность цитоскелета мышечных волокон, приводит к их повреждению и гибели с последующей фиброзно-жировой дегенерацией мышечной ткани. Клинически это выражается мышечной слабостью и атрофиями. Страдают не только скелетная мускулатура, но и кардиомиоциты [2, 3, 4]. Заболевание в большинстве случаев дебютирует в возрасте от 2 до 5 лет. Родители отмечают плохую переносимость стандартных физических нагрузок. Ребенок чаще просится на руки, не может прыгать, бегать, выражена моторная неловкость, изменяется походка (становится «утиной»). Прогрессирование заболевания приводит к выраженным атрофиям скелетной мускулатуры, утрате моторных навыков. К 10–12 годам утрачивается способность к самостоятельной ходьбе. При естественном течении заболевания продолжительность жизни значительно снижена и не превышает 20–30 лет, что обусловлено развитием прогрессирующей кардиомиопатии, дыхательной недостаточности и присоединением интеркуррентных инфекций. Заболевание распространено с частотой 1:3 500–1:6 300 новорожденных мальчиков [5, 6].

Известно, что клинические проявления МДД у женщин, как и любого X-сцепленного рецессивного заболевания, возможны. Они могут быть обусловлены следующими причинами: хромосомными aberrациями области короткого плеча X-хромосомы, ее полной потерей при синдроме Шерешевского-Тернера, однородительской дисомией X-хромосомы, компунд-гетерозиготными состояниями по двум патогенным вариантам в гене DMD, а также неравновесной инактивацией X-хромосомы, при которой в большинстве клеток пробанда инактивируется X-хромосома, несущая нормальный ген [7]. При инактивации X-хромосомы (лайонизации) в соматических клетках у женщин одна из X-хромосом становится неактивной, процесс экспрессии генов тормозится либо совсем прекращается. В основе лежат различные эпигенетические механизмы. Если у женщины-носительницы X-сцепленного рецессивного заболевания в большинстве клеток инактивируется X-хромосома, несущая нормальный ген, становится возможным проявление клинических признаков рецессивной патологии [5, 8]. В настоящее время в литературе все больше появляется сведений о проявлении клинических признаков МДД у лиц женского пола, таких как миопатический синдром, кардиомиопатия в сочетании с изменениями лабораторных показателей в виде повышения уровня печеночных трансаминаз и креатинфосфокиназы (КФК) крови. Частота выявления клинических проявлений у женщин-носительниц различна, по данным ряда авторов, и составляет от 8–17% до 27–46% [3, 4, 6, 9]. Заболевание течет, как правило, легко, в виде умеренной мышечной слабости, моторной неловкости. В ряде случаев имеет место прогрессирующее поражение миокарда, что требует диагностического контроля даже у женщин-носительниц патогенного варианта в гене DMD. Описаны немногочисленные случаи тяжелого течения и быстрого прогрессирования МДД у девочек [5, 10].

Диагноз МДД, как правило, устанавливается в возрасте 6–7 лет, хотя первые проявления заболевания имеют место уже в 2–3 года. Повышение активности ферментов сыворотки крови – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), КФК – может быть первым доклиническим проявлением заболевания [3, 4]. Из инструментальных методов диагностики применяют электромиографию, подтверждающую первично мышечный

характер изменений; ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию мышц, позволяющих дать качественную и количественную характеристику изменениям в мышцах; электрокардиографию и эхокардиографию используют для уточнения вовлечения в патологический процесс миокарда. В спорных диагностических случаях необходима биопсия мышц. Молекулярно-генетическое исследование позволяет точно верифицировать диагноз, что является особенно важным на доклиническом этапе диагностики. Раннее уточнение диагноза стало особенно значимым после появления возможности этиопатогенетического лечения для пациентов с МДД [11, 12].

На протяжении многих лет была доступна лишь симптоматическая терапия для больных с МДД, включающая использование глюкокортикоидов, позволяющих замедлить утрату мышечной силы и функций, терапию сердечно-сосудистой патологии и немедикаментозные методы, направленные на улучшение качества жизни. В настоящее время появилась возможность этиопатогенетической терапии для данной группы пациентов. На сегодняшний день в мире одобрено несколько препаратов, восстанавливающих синтез белка дистрофина. В 2020 г. в РФ был зарегистрирован первый препарат для лечения больных с МДД – аталурен. Терапия аталуреном показана больным МДД старше 2-х лет, у которых молекулярно-генетическим исследованием подтверждено наличие нонсенс-мутации – патогенного варианта в гене *DMD*, прерывающего синтез полноразмерного белка дистрофина. Препарат позволяет восстановить рамку считывания и продолжить трансляцию белка, что обеспечивает модификацию течения тяжелого заболевания в виде достижения стойкого улучшения двигательной и дыхательной функций [13, 14].

Клиническое наблюдение.

Пациентка, девочка М., 2020 г. рождения. Ребенок от второй, нормально протекавшей беременности и вторых нормальных срочных родов. Первый ребенок (девочка) здоров. Антропометрические данные при рождении соответствовали средним значениям. Оценка по шкале Апгар составила 8-9 баллов. Родители ребенка не состоят в близкородственном браке, в анамнезе семьи не было мертворождений и смерти детей раннего возраста. Заслуживает внимания некоторая задержка моторного развития ребенка. Девочка начала держать голову с 2,5 месяцев, сидеть – с 6 месяцев, самостоятельно ходить – с 14 мес. В 1,5 года ребенок начал посещать детский коллектив, что сопровождалось частыми респираторными заболеваниями. Наблюдалась у отоларинголога по поводу гипертрофии аденоидов до 3 степени, снижения слуха, двустороннего среднего экссудативного отита. При подготовке к плановой аденотомии в возрасте 2-х лет (в январе 2023 г.) впервые выявлено увеличение АЛТ до 129 Ед/л и АСТ до 130 Ед/л, превышающих показатели нормы практически в 4 раза. Этот факт можно считать началом «диагностической одиссеи» для этого ребенка. В результате дообследования на амбулаторном этапе в возрасте 2 лет 3 месяцев впервые педиатром зафиксирован гепатолиенальный синдром, сопровождавшийся прогрессирующим синдромом цитолиза в виде нарастающего увеличения уровня трансаминаз (АЛТ – 164 Ед/л, АСТ – 189 Ед/л). С учетом вышеописанных первичных диагностических данных проводился дифференциальный диагноз с вирусными гепатитами и гепатолентикулярной дегенерацией. Результаты анализов крови на вирусные гепатиты оказались отрицательны, уровни меди в крови и церулоплазмينا не выходили за пределы референтных значений. В феврале 2023 г. анализе крови методом иммуноферментного анализа выявлены маркеры, характерные для острой фазы Эпштейн–Барр вирусной инфекции (*anti-VCA EBV IgM*, *anti-VCA EBV IgG*, *anti-NA-EBV IgG*). С этого момента девочка наблюдалась с диагнозом: инфекционный мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом. В пользу заболевания указывали следующие клинико-диагностические данные: лимфопролиферативный синдром в виде увеличения периферических лимфоузлов более чем в двух группах, моноцитарная реакция в анализе периферической крови, выраженное нарушение носового дыхания, пастозность лица, сохраняющийся гепатолиенальный синдром и синдром цитолиза. Однако при наблюдении ребенка более полугода, учитывая купирование проявлений лимфопролиферативного синдрома при сохраняющемся гепатолиенальном синдроме и прогрессировании синдрома цитолиза (сентябрь 2023 г.: АЛТ – 269 Ед/л, АСТ – 322 Ед/л), врачом-педиатром принято решение об обследовании ребенка на уровень КФК. Полученный результат, превышающий нормативные показатели практически в 100 раз (КФК – 18948,0

Ед/л (в дублях)), указывал на необходимость исключения или подтверждения у ребенка нервно-мышечной патологии. Так, в возрасте практически 3-х лет ребенок попадает под наблюдение генетика и невролога.

Исследование методом тандемной масс-спектрометрии (сентябрь 2023 г.) на органические ацидоурии, аминокислотопатии, альфа D-маннозидоз, дефицит лизосомной кислой липазы и нарушения обмена жирных кислот патологических отклонений не выявило. С целью поиска генетических вариантов, являющихся вероятной причиной заболевания, в марте 2024 г. проведено полногеномное секвенирование ДНК (ООО «Эвоген»). По результатам исследования, в гене *DMD* (NM_004006.3) в 39 экзоне из 79 обнаружен вариант (HG38, chrX-32345978G>A, c.5551C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к формированию преждевременного стоп-кодона (p.Gln1851), ранее обозначенный в литературе как патогенный. Такие гомозиготные, компаунд-гетерозиготные и гемизиготные варианты в гене *DMD* описаны у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, Беккера с X-сцепленным типом наследования. Заслуживающим внимания является факт, что при дополнительной оценке носительства патогенных генетических вариантов, ассоциированных с рецессивными заболеваниями, выявлено гетерозиготное носительство патогенного варианта в гене *ATP7B*, ответственного за развитие аутосомно-рецессивного заболевания болезни Вильсона–Коновалова (rs137853281, c.3402del (p.Alal135GInfsTer13)). Методом секвенирования по Сэнгеру (ООО «Эвоген») выявленный патогенный вариант c.5551C>T гена *DMD*, соответствующий rs1128625228 chrX: g.32345978G>A в гетерозиготном состоянии был подтвержден. Определение мутационного статуса у матери пробанда не выявило патогенного варианта, диагностированного у ребенка. Таким образом, в представленном случае имеет место мутация *de novo*. Подтвердив наличие патогенной нонсенс-мутации у ребенка, характерной для болезни Дюшенна, получена возможность провести исследование (07.03.2025 – ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей») на выявление протяженных делеций и дупликаций в гене *DMD*, которых выявлено не было. С целью исключения хромосомной патологии у девочки с клинической картиной МДД проведено кариотипирование (07.08.2024), подтвержден нормальный женский кариотип. По результатам молекулярно-цитогенетического исследования от 25.12.2024 (FISH-анализ) наличие делеций региона гена *XIST* (Xp13) и мозаицизма по половым хромосомам не выявлено, количество половых хромосом соответствовало норме для женского пола. С учетом пола пациентки и наличия проявлений X-сцепленного рецессивного заболевания было проведено исследование на лайонизацию X-хромосомы в клетках крови ребенка (11.03.2025 – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва), по данным которого выявлена несбалансированная (неравная) инактивация хромосом X – 21:79%. Данный факт доказывает возможность клинического проявления X-сцепленного рецессивного заболевания – болезни Дюшенна в данном клиническом случае. После подтверждения диагноза прогрессирующей мышечной дистрофии дистрофинопатии у девочки с несбалансированной инактивацией X-хромосомы в возрасте 4 лет 10 месяцев ребенок госпитализирован в федеральный медицинский центр с целью дообследования и определения дальнейшей тактики ведения.

При поступлении в неврологическом статусе: в сознании. Контактна, ориентирована по возрасту. На осмотр реагирует спокойно. Двигательно расторможена. Речевая продукция – полные фразы, дизартрия. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Движения глазных яблок в полном объеме, лицо симметричное, бульбарных расстройств нет, язык по средней линии. Тонус мышц снижен. Голову удерживает, из положения лежа поднимает. Походка не нарушена. С пола может встать с дополнительной опорой одной рукой о бедро. Бег значительно не изменен, ходьба на пятках возможна. Не может прыгать на левой ноге. Слабо выраженная псевдогипертрофия икроножных мышц. Стопы уплощены. Сила мышц значительно не изменена во всех группах. Рефлексы с конечностей D = S, живые. Патологических рефлексов нет. Брюшные рефлексы D = S оживлены. Координация и статика в норме. Сенсорных расстройств нет. Функции тазовых органов не нарушены, контролирует. Тест NSAA – 29 баллов. Из фенотипических особенностей: высокий выпуклый лоб, запавшая переносица, синдактилия 2-3 пальцев стоп. В биохимическом анализе крови сохраняются повышенные уровни

КФК (17262 Ед/л), АСТ (252 МЕ/л), АЛТ (202 МЕ/л), ЛДГ (1 005 Ед/л). По данным эхокардиографии выявлено незначительное усиление эхогенности эндокарда от базальных отделов левого желудочка. Размеры полостей сердца в норме. Систолическая и диастолическая функция не нарушены. Значимой регургитации нет. Эктопические хорды и трабекулы в полости левого желудочка. Перикард без особенностей. При проведении электрокардиографии: ритм синусовый регулярный, ЧСС – 97–87 ударов в минуту. Нарушение внутрижелудочкового проведения. Глубокий зубец Q во II, III стандартных отведениях, в aVF и V4-V6 грудных отведениях. Учитывая отсутствие дилатации полостей сердца со снижением сократительной способности миокарда, кардиологом сделано заключение об отсутствии необходимости кардиопротективной терапии на данном этапе течения заболевания. Магнитно-резонансная томография мышц бедра и голени патологии не выявила. Оценка функции внешнего дыхания выявила снижение ЖЕЛ – до 88% от должной, форсированной ЖЕЛ до 73%. По данным УЗИ органов брюшной полости, сохраняется гепатоспленомегалия. Учитывая сохраняющиеся высокие цифры КФК в лабораторных исследованиях, появившиеся клинические признаки миопатического синдрома, указывающие на прогрессирующую миопатию, подтвержденную нонсенс-мутацию, планируется динамическое наблюдение и решение вопроса о необходимости назначения патогенетической терапии ребенку консилиумом специалистов.

Обсуждение.

Диагноз МДД часто устанавливается уже в фазу явных клинических проявлений заболевания, когда имеют место не только признаки миопатического синдрома, но и кардиомиопатии, дыхательной недостаточности, осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата. Доклинические проявления болезни в виде задержки моторного и речевого развития, повышения уровня трансаминаз и КФК крови расцениваются как проявления другой патологии. Женский пол, как правило, не сопоставляется с возможным проявлением X-сцепленного рецессивного заболевания [5, 15, 16]. Представленный клинический случай подчеркивает важность настороженности врачей первичного звена на диагностику орфанной наследственной патологии на доклинической стадии. Важность проблемы возрастает в связи с открывающимися возможностями патогенетической и генной терапии для этой группы пациентов [11, 12]. Возможные клинические проявления у женщин-носительниц патологического аллеля X-сцепленного рецессивного заболевания в большинстве случаев не выраженные и могут требовать симптоматических методов терапии. В случае прогрессирующего и тяжелого течения заболевания у лиц женского пола целесообразно рассматривать вопрос о необходимости генотерапевтических методов ведения пациенток. Опыт применения патогенетической терапии у девочек с МДД уже представлен в отдельных публикациях [13, 14]. В рассматриваемом нами клиническом случае заболевание имеет прогрессирующее течение в виде нарастания уровня КФК крови, появления признаков миопатического синдрома. Подтвержденная у пробанда нонсенс-мутация определяет возможность назначения патогенетической терапии, что может предотвратить развитие осложнений заболевания, не только снижающих качество, но и определяющих продолжительность жизни пациента.

Заключение.

Женский пол не должен являться исключением для постановки диагноза МДД с X-сцепленным рецессивным типом наследования. Повышение уровня КФК крови и трансаминаз является облигатным, доклиническим признаком прогрессирующей мышечной дистрофии, что должно являться указателем для врача любой специальности на необходимость дальнейшего обследования при привлечении команды специалистов с обязательным генетическим уточнением диагноза. Подтверждение диагноза МДД на доклинической стадии с уточнением вида мутации обеспечивает возможность не только генетического прогноза для семьи пробанда, но и своевременного применения генотерапевтических методов терапии в зависимости от вида генетического дефекта, что в свою очередь улучшает качество жизни больных и способствует их соматической и социальной реабилитации.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе авторов.

Вялова Н.В. – 50% (существенный вклад в научно-исследовательскую работу, написание текста, ответственность за целостность всех частей рукописи, окончательное утверждение для публикации).

Пиотрович И.П. – 10% (сбор, анализ и интерпретация данных, доработка и исправление рукописи).

Сикора Н.В. – 10% (сбор, анализ и интерпретация данных, доработка и исправление рукописи).

Скретнев А.С. – 10% (сбор, анализ и интерпретация данных).

Коваленко В.О. – 10% (доработка и исправление рукописи).

Елисеева М.В. – 10% (сбор, анализ и интерпретация данных.)

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.24 – Неврология.

3.1.21 – Педиатрия.

Список литературы:

1. Fornander F., Solheim T.A., Eisum A.V., et al. Quantitative muscle MRI and clinical findings in women with pathogenic dystrophin gene variants. *Frontiers in Neurology*. 2021 Sep. 12. 707837. doi: 10.3389/fneur.2021.707837.
2. Sarkozy A., Quinlivan R., Bourke J.P., et al. 263rd ENMC International Workshop: Focus on female carriers of dystrophinopathy: refining recommendations for prevention, diagnosis, surveillance, and treatment. 2023 Mar. *Neuromuscular Disorders*. 2023. 33 (3). 274–284. doi: 10.1016/j.nmd.2023.01.003.
3. Hoogerwaard E.M., Bakker E., Ippel P.F., et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study. *Lancet*. 1999. 353 (9170). 2116–9. doi: 10.1016/s0140-6736(98)10028-4.
4. Silva T.H.D., Anequini I.P., Fávero F.M., et al. Functional performance and muscular strength in symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020 Mar. 78 (3). 143–148. doi: 10.1590/0004 282X20190168.
5. Подклетнова Т.В., Кондакова О.Б., Увакина Е.В., и соавт. Клинический случай тяжёлого течения мышечной дистрофии Дюшенна, обусловленной нонсенс-мутацией в гене DMD, у девочки. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2021. 2 (4). 227–232. doi: 10.46563/2686-8997-2021-2-4-227-232.
6. Giglio V., Puddu P.E., Camastra G., et al. Patterns of late gadolinium enhancement in Duchenne muscular dystrophy carriers. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014 Jul. 16 (1). 45. doi: 10.1186/1532-429X-16-45.
7. Juan-Mateu J., Rodríguez M.J., Nascimento A., et al. Prognostic value of X-chromosome inactivation in symptomatic female carriers of dystrophinopathy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012. 7. 82. doi: 10.1186/1750-1172-7-82.
8. Lu Z., Carter A.C., Chang H.Y. Mechanistic insights in X-chromosome inactivation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017 Nov. 372 (1733). 20160356. doi: 10.1098/rstb.2016.0356.
9. Papa R., Madia F., Bartolomeo D., et al. Genetic and early clinical manifestations of females heterozygous for Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Pediatric Neurology*. 2016. 55. 58–63. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.11.004.
10. Nozoe K.T., Akamine R.T., Mazzotti D.R., et al. Phenotypic contrasts of Duchenne muscular dystrophy in women: two case reports. *Sleep Sci*. 2016. 9 (3). 129–33. doi: 10.1016/j.slsci.2016.07.004.
11. Elangkovan N., Dickson G. Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2021. 8 (s2). S303–S316. doi:10.3233/JND-210678.
12. Dori A., Scutifero M., Passamano L., et al. Treatment with ataluren in four symptomatic Duchenne carriers. A pilot study. *Acta Myol*. 2024 Feb. 43 (1). 8–15. doi: 10.36185/2532-1900-398.
13. D'Ambrosio P., Orsini C., Nigro V., Politano L. Therapeutic approach with ataluren in Duchenne

- symptomatic carriers with nonsense mutations in dystrophin gene. Results of a 9-month follow-up in a case report. *Acta Myol.* 2018. 37 (4). 272–274.
14. Muntoni F., Desguerre I., Guglieri M., et al. Ataluren use in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: patient demographics and characteristics from the STRIDE Registry. *J Comp Eff Res.* 2019. 8 (14). 1187–200. doi: 10.2217/cer-2019-0086.
 15. Vorontsova E.O., Murtazina A., Zinina E., et al. Balanced translocations involving the DMD gene as a cause of muscular dystrophy in female children: a description of three cases. *Int J Mol Sci.* 2025. 26. 9389. doi: 10.3390/ijms26199389.
 16. Pluta N., von Moers A., Pechmann A., et al. Whole genome sequencing identified new structural variations in the DMD gene that cause Duchenne muscular dystrophy in two girls. *Int J Mol Sci.* 2023. 24 (17). 13567. doi: 10.3390/ijms241713567.

References:

1. Fornander F., Solheim T.A., Eisum A.V., et al. Quantitative muscle MRI and clinical findings in women with pathogenic dystrophin gene variants. *Frontiers in Neurology.* 2021 Sep 3. 12. 707837. doi: 10.3389/fneur.2021.707837.
2. Sarkozy A., Quinlivan R., Bourke J.P., et al. 263rd ENMC International Workshop: Focus on female carriers of dystrophinopathy: refining recommendations for prevention, diagnosis, surveillance, and treatment. 2023 Mar. *Neuromuscular Disorders.* 2023. 33 (3). 274–284. doi: 10.1016/j.nmd.2023.01.003.
3. Hoogerwaard E.M., Bakker E., Ippel P.F., et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study. *Lancet.* 1999. 353 (9170). 2116–9. doi: 10.1016/s0140-6736(98)10028-4.
4. Silva T.H.D., Anequini I.P., Fávero F.M., et al. Functional performance and muscular strength in symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020 Mar. 78 (3). 143–148. doi: 10.1590/0004 282X20190168.
5. Podkletnova T.V., Kondakova O.B., Uvakina E.V., et al. A clinical case of severe Duchenne muscular dystrophy caused by a nonsense mutation in the DMD gene in a girl. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana.* 2021. 2 (4). 227–232. doi: 10.46563/2686-8997-2021-2-4-227-232. in Russian.
6. Giglio V., Puddu P.E., Camastra G., et al. Patterns of late gadolinium enhancement in Duchenne muscular dystrophy carriers. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014 Jul. 16 (1). 45. doi: 10.1186/1532-429X-16-45.
7. Juan-Mateu J., Rodríguez M.J., Nascimento A., et al. Prognostic value of X-chromosome inactivation in symptomatic female carriers of dystrophinopathy. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2012. 7. 82. doi: 10.1186/1750-1172-7-82.
8. Lu Z., Carter A.C., Chang H.Y. Mechanistic insights in X-chromosome inactivation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017 Nov. 372 (1733). 20160356. doi: 10.1098/rstb.2016.0356.
9. Papa R., Madia F., Bartolomeo D., et al. Genetic and early clinical manifestations of females heterozygous for Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Pediatric Neurology.* 2016. 55. 58–63. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.11.004.
10. Nozoe K.T., Akamine R.T., Mazzotti D.R., et al. Phenotypic contrasts of Duchenne muscular dystrophy in women: two case reports. *Sleep Sci.* 2016. 9 (3). 129–33. doi: 10.1016/j.slsci.2016.07.004.
11. Elangkovan N., Dickson G. Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2021. 8 (s2). S303–S316. doi:10.3233/JND-210678.
12. Dori A., Scutifero M., Passamano L., et al. Treatment with ataluren in four symptomatic Duchenne carriers. A pilot study. *Acta Myol.* 2024 Feb. 43 (1). 8–15. doi: 10.36185/2532-1900-398.
13. D'Ambrosio P., Orsini C., Nigro V., Politano L. Therapeutic approach with ataluren in Duchenne symptomatic carriers with nonsense mutations in dystrophin gene. Results of a 9-month follow-up in a case report. *Acta Myol.* 2018. 37 (4). 272–274.
14. Muntoni F., Desguerre I., Guglieri M., et al. Ataluren use in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: patient demographics and characteristics from the STRIDE Registry. *J Comp Eff Res.* 2019. 8 (14). 1187–200. doi: 10.2217/cer-2019-0086.

15. Vorontsova E.O., Murtazina A., Zinina E., et al. Balanced translocations involving the DMD gene as a cause of muscular dystrophy in female children: a description of three cases. *Int J Mol Sci.* 2025. 26. 9389. doi: 10.3390/ijms26199389.
16. Pluta N., von Moers A., Pechmann A., et al. Whole genome sequencing identified new structural variations in the DMD gene that cause Duchenne muscular dystrophy in two girls. *Int J Mol Sci.* 2023. 24 (17). 13567. doi: 10.3390/ijms241713567.

Сведения об авторах:

1. **Вялова Надежда Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, e-mail: nvjalova@gmail.com, ORCID ID: 0009-0002-7794-3624.
2. **Пиотрович Инна Павловна**, к.м.н., врач-педиатр, гастроэнтеролог, e-mail: inna.piotrovich@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-7199-5610.
3. **Сикора Наталья Владимировна**, заведующая медико-генетической консультацией, главный внештатный специалист по медицинской генетике, e-mail: nsikora@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4762-6655.
4. **Скретнев Александр Сергеевич**, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, заведующий неврологическим отделением, e-mail: aleskret@mail.ru, ORCID ID: 0009-0009-5108-616X.
5. **Коваленко Владислав Олегович**, студент, e-mail: spr1te2002@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-6190-7599.
6. **Елисеева Мария Витальевна**, врач-генетик, e-mail: mv.eliseeva.96@mail.ru, ORCID ID: 0009-0001-4002-1776.

Author information:

1. **Vyalova N.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, e-mail: nvjalova@gmail.com, ORCID ID: 0009-0002-7794-3624.
2. **Piotrovich I.P.**, Candidate of Medical Sciences, Pediatrician, Gastroenterologist, e-mail: inna.piotrovich@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-7199-5610.
3. **Sikora N.V.**, Head of the Medical and Genetic Consultation, Lead Clinician for Medical Genetics, e-mail: aleskret@mail.ru, ORCID ID: 0009-0009-5108-616X.
4. **Skretnev A.S.**, Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery, Head of Department of Neurology, e-mail: aleskret@mail.ru, ORCID ID: 0009-0009-5108-616X.
5. **Kovalenko V.O.**, Student, e-mail: spr1te2002@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-6190-7599.
6. **Eliseeva M.V.**, Geneticist, e-mail: mv.eliseeva.96@mail.ru, ORCID ID: 0009-0001-4002-1776.

Информация

Дата передачи в печать – 30.12.2025

Дата опубликования – 27.01.2026