Лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Пак Л.А., Бурсагова Б.И., Подклетнова Т.В., Кондакова О.Б.,
Лялина А.А., Гребенкин Д.И., Пушков А.А., Давыдова Ю.И., Савостьянов К.В.

Дифференциальный диагноз мышечной дистрофии Дюшенна

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

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, относящееся к группе заболеваний с первичным поражением мышц, обусловленное патогенными вариантами в гене *DMD* и связанное с дисфункцией белка дистрофина. Поскольку МДД проявляется постепенным развитием прогрессирующей преимущественно проксимальной мышечной слабости, то дифференциальный диагноз в первую очередь проводится в группе миопатий: наследственно обусловленных (конечно-поясные мышечные дистрофии, лице-лопаточно-плечевая миодистрофия, врожденные мышечные дистрофии, гликогенозы — наиболее часто ювенильная форма гликогеноза II типа) и, значительно реже, врожденных структурных миопатий и других форм нервно-мышечных заболеваний. При проведении дифференциального диагноза у ребёнка с подозрением на МДД тщательно анализируются возраст начала заболевания, ранние начальные клинические проявления и развитие симптоматики по мере роста, клинико-генеалогический статус, результаты лабораторных (уровень креатинфосфокиназы, аспартат- и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови), инструментальных (электромиография, магнитно-резонансная томография головного мозга и мышц) и молекулярно-генетических (полимеразная цепная реакция, мультиплексная амплификация лигированных проб, секвенирование нового поколения, метод прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру и др.) исследований, а в ряде случаев и данные биопсии мышц. Знание нюансов дифференциального диагноза позволяет установить генетический диагноз МДД максимально рано, что чрезвычайно важно для формирования прогноза заболевания и проведения лечения, в том числе патогенетического, а также необходимо для медико-генетического консультирования семей пациентов с МДД.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна; ген *DMD*; дистрофин; проксимальная мышечная слабость; дифференциальный диагноз; конечно-поясные мышечные дистрофии

Для цитирования: Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Пак Л.А., Бурсагова Б.И., Подклетнова Т.В., Кондакова О.Б., Лялина А.А., Гребенкин Д.И., Пушков А.А., Давыдова Ю.И., Савостьянов К.В. Дифференциальный диагноз мышечной дистрофии Дюшенна. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2021;2(3): 159–166. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-3-159-166>

Для корреспонденции: Куренков Алексей Львович, доктор медицинских наук, врач-невролог, заведующий лабораторией нервных болезней Центра детской психоневрологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва. E-mail: alkurenkov@gmail.com

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Статья не имела спонсорской поддержки.

Участие авторов:

Куренков А.Л. концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.
Кузенкова Л.М. концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.
Пак Л.А. редактирование.
Бурсагова Б.И. написание текста.
Подклетнова Т.В. написание текста.
Кондакова О.Б. концепция и дизайн исследования, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.
Лялина А.А. редактирование.
Гребенкин Д.И. редактирование.
Пушков А.А. редактирование.
Давыдова Ю.И. редактирование.
Савостьянов К.В. написание текста, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила: 13.08.2021

Принята к печати: 18.08.2021

Опубликована: 30.09.2021

Alexey L. Kurenkov, Lyudmila M. Kuzenkova, Lale A. Pak, Bella I. Bursagova, Tatyana V. Podkletnova, Olga B. Kondakova, Anastasiya A. Lyalina, Dmitry I. Grebenkin, Aleksey A. Pushkov, Iulia I. Davydova, Kirill V. Savostyanov

Differential diagnosis of Duchenne muscular dystrophy

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a disease with an X-linked recessive type of inheritance, belonging to a group of disorders with primary muscle damage, caused by pathogenic variants in the DMD gene and associated with dysfunction of the dystrophin protein. Since DMD is manifested by the gradual development of progressive, mainly proximal muscle weakness, the differential diagnosis is primarily carried out in the group of diseases with muscle damage — myopathies. Among these diseases, the leading candidates for differential diagnosis are hereditary myopathies (limb-girdle muscular dystrophies, facioscapulohumeral dystrophy, congenital muscular dystrophies, glycoses — the most common juvenile form of glycogenosis type II (Pompe disease)) and, much less often, congenital myopathies and other conditions of neuromuscular diseases). When conducting a differential diagnosis in a child with suspected DMD, the age of the onset of the disease, early initial clinical manifestations and the development of symptoms as they grow, genealogical analysis, laboratory tests (the level of creatine kinase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase in blood serum), instrumental (electromyography, magnetic resonance imaging of the brain and muscles) and molecular genetics (polymerase chain reaction, multiplex ligation-dependent probe amplification, next-generation sequencing, Sanger sequencing, etc.) of studies, and in some cases, muscle biopsy data. Knowledge of the nuances of the differential diagnosis allows establishing a genetic diagnosis of DMD as early as possible, which is extremely important for the formation of the prognosis of the disease and the implementation of all available treatment methods, including pathogenetic therapy, and is also necessary for medical and genetic counselling of families with DMD patients.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; DMD gene; dystrophin; proximal muscle weakness; differential diagnosis; limb-girdle muscular dystrophy

For citation: Kurenkov A.L., Kuzenkova L.M., Pak L.A., Bursagova B.I., Podkletnova T.V., Kondakova O.B., Lyalina A.A., Grebenkin D.I., Pushkov A.A., Davydova Iu.I., Savostyanov K.V. Differential diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. (In Russ.) 2021; 2(3): 159–166. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-3-159-166>

For correspondence: Alexey L. Kurenkov, MD, PhD, DSci., head of the laboratory of nervous diseases of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center of Children's Health of the Russian Federation Ministry of Healthcare. E-mail: alkurenkov@gmail.com

Information about authors:

Kurenkov A.L.,	https://orcid.org/0000-0002-7269-9100
Kuzenkova L.M.,	https://orcid.org/0000-0002-9562-3774
Pak L.A.,	https://orcid.org/0000-0003-1346-1351
Bursagova B.I.,	https://orcid.org/0000-0001-8506-2064
Podkletnova T.V.,	https://orcid.org/0000-0001-6415-156X
Kondakova O.B.,	https://orcid.org/0000-0002-6316-9992
Lyalina A.A.,	https://orcid.org/0000-0001-5657-7851
Grebenkin D.I.,	https://orcid.org/0000-0002-0551-5869
Pushkov A.A.,	https://orcid.org/0000-0001-6648-2063
Davydova Iu.I.,	https://orcid.org/0000-0001-5978-854X
Savostyanov K.V.,	https://orcid.org/0000-0003-4885-4171

Contribution:

Kurenkov A.L.	concept and design of the study, writing the text, editing.
Kuzenkova L.M.	concept and design of the study.
Pak L.A.	editing
Bursagova B.I.	writing the text.
Podkletnova T.V.	writing the text.
Kondakova O.B.	concept and design of the study, writing the text.
Lyalina A.A.	editing.
Grebenkin D.I.	editing.
Pushkov A.A.	editing.
Davydova Iu.I.	editing.
Savostyanov K.V.	writing the text.
All co-authors	integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received: August 13, 2021

Accepted: August 18, 2021

Published: September 30, 2021

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) (OMIM 310200) — заболевание, относящееся к группе заболеваний с первичным поражением мышц, обусловленное мутациями в гене *DMD* и связанное с патологией белка дистрофина [1]. Является наиболее распространённой формой мышечной дистрофии в детском возрасте с предполагаемой частотой 1 случай на 3500–6000

живорождённых мальчиков и общей распространённостью 4,78 случаев на 100 тыс. мужчин во всём мире [2]. МДД в типичных случаях характеризуется яркими клиническими проявлениями с развитием прогрессирующей преимущественно проксимальной мышечной слабости, что часто сопровождается задержкой речевого развития и нарушениями формирования когнитив-

ных функций [3]. Заболевание имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования, поэтому в основном болеют мальчики [4].

Выделяют характерные двигательные нарушения у пациентов с МДД [5]:

- нарушения ходьбы — ходьба на цыпочках с гиперлордозом, с характерным «переваливанием» с ноги на ногу;

- неуклюжесть и частые падения;
- трудности при подъёме вверх по лестнице;
- симптомы Говерса при вставании;
- псевдогипертрофия икроножных мышц;
- быстрое формирование контрактур голеностопных суставов;
- невозможность прыгать;
- снижение выносливости;
- задержка моторного развития;
- ухудшение контроля положения головы;
- мышечная гипотония;
- потеря двигательных навыков;
- мышечные боли и крампи.

Дебют двигательных нарушений при МДД обычно отмечается в диапазоне от 2 до 5 лет, а до этого времени ребенок может развиваться, как и его здоровые сверстники [3]. Однако у ряда пациентов отмечается задержка моторного развития — позже начинают держать голову или имеют слабую шею, самостоятельно не ходят до 15 мес, не умеют прыгать, плохо бегают. При появлении мышечной слабости у ребенка важно обращать внимание на её распределение, т.к. для МДД характерна симметричная, больше проксимальная, чем дистальная, слабость, с большим страданием мышц ног, чем рук, с максимальным вовлечением приводящих мышц бёдер.

При МДД неизбежно поражение сердца, и частота кардиомиопатии неуклонно возрастает к подростковому возрасту [6, 7]. Примерно у трети пациентов кардиомиопатия развивается к возрасту 14 лет, у половины — к 18 годам и почти в 100% поражение сердца наблюдается после 18 лет. Однако большинство пациентов остаются свободными от сердечно-сосудистой симптоматики до позднего периода заболевания, вероятно, из-за их неспособности к физической нагрузке, что может маскировать сердечные симптомы. На поздних стадиях заболевания могут развиваться застойная сердечная недостаточность и нарушения ритма сердца.

Но также для МДД типично наличие немоторных симптомов, которые могут появляться даже раньше двигательных нарушений. Часто именно с задержкой речевого развития, проблемами с произношением, поведенческими нарушениями дети с МДД сначала попадают на приём к педиатру или логопеду, а уже потом и позднее к неврологу.

Характерные немоторные симптомы МДД [5]:

- задержка речи;
- нарушения артикуляции;
- поведенческие проблемы;
- задержка формирования когнитивных функций;

- нарушения обучения и удержания внимания.

Однако при наличии типичных клинических проявлений МДД среднее время, проходящее с момента возникновения заболевания (первых симптомов) до постановки диагноза, колеблется в диапазоне 1,6–2,5 года [5, 8]. Затруднения при первичной постановке диагноза МДД связаны с несколькими обстоятельствами:

- 1) наличие так называемого светлого промежутка, когда ребенок развивается в соответствии с возрастной нормой, а первые ранние объективные симптомы могут не обнаруживаться примерно до возраста 2,0–2,5 года;

- 2) отсутствие положительного семейного анамнеза — приблизительно треть случаев МДД обусловлена спонтанной мутацией (мутация *de novo*);

- 3) нет настороженности среди медицинских работников (не специалистов по нервно-мышечной патологии) к диагностике МДД, т.к. это заболевание встречается достаточно редко, и за свою профессиональную деятельность им предоставляется мало возможностей для наблюдения за такими пациентами;

- 4) родители обычно не обращают внимание на ранние признаки мышечной слабости и отставания в двигательном развитии, а списывают это на индивидуальные особенности ребёнка.

Что же должно насторожить педиатра или врача общей практики и заставить задуматься о МДД? Во-первых, если у здорового мальчика начинают определяться нарушения двигательных функций с признаками проксимальной мышечной слабости — ребёнок не прыгает, плохо бегают, с трудом поднимается по лестнице, необычно встает с пола и др. Во-вторых, выявление значительного повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови в рамках рутинного обследования. В-третьих, наличие повышенного уровня ферментов печени в сыворотке крови, включая аспартат- (АСТ) и аланинаминотрансферазу (АЛТ), без чётких признаков поражения печени [3].

Процесс постановки точного диагноза при подозрении на МДД и проведение дифференциального диагноза может проходить по нескольким сценариям. Если у ребенка имеется характерный клинический фенотип, типичное распределение мышечной слабости, присутствуют дополнительные клинические особенности — признаки поражения сердца и другие немускульные симптомы (задержка речевого развития, снижения IQ и др.), значимое повышение уровня КФК в сыворотке крови и информативный семейный анамнез, то диагноз МДД не вызывает сомнений, и для его подтверждения проводится молекулярно-генетическое исследование по стандартному протоколу [1].

Алгоритм поиска мутаций в гене *DMD* представляет собой схему из нескольких последовательных этапов [9]. После выделения ДНК ранее обычно проводили поиск частых делеций в гене *DMD* методом полимеразной цепной реакции. Если делеция была выявлена, то генетически диагноз являлся подтвержден-

ным. Если частые делеции не выявлены, то применяют мультиплексную амплификацию лигированных проб (MLPA), которая позволяет идентифицировать вызывающие заболевание протяжённые делеции или дупликации. В настоящее время некоторые лаборатории проводят MLPA на первом этапе диагностики МДД. Если делеция или дупликация выявлена, то генетически диагноз являлся подтверждённым. Если крупные перестройки, вызывающие МДД, в гене *DMD* не выявлены с помощью этих методов ДНК-диагностики, то, учитывая значительный размер гена *DMD*, необходимо проведение секвенирования нового поколения для выявления точковой мутации [10]. Для этих целей зачастую используются молекулярно-генетические панели, содержащие таргетные области гена *DMD*: «Нервно-мышечные заболевания», «Наследственные миопатии» и др., а также клиническое и полное секвенирование экзона. После выявления точковой мутации в гене *DMD* необходима подтверждающая диагностика методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру, после чего генетически диагноз является подтверждённым.

Идентификация специфической мутации в гене *DMD* крайне важна для точной диагностики, прогноза и лечения пациентов с МДД. Сегодня в России зарегистрирован лекарственный препарат для проведения патогенетического лечения — аталурен¹. Лечение этим препаратом показано пациентам с МДД старше 2 лет, находящимся в амбулаторной стадии заболевания, у которых молекулярно-генетическим методом обследования выявлена нонсенс-мутация (замена кодона, кодирующего аминокислоту, на стоп-кодон). Также обнаружение специфической мутации в гене *DMD* необходимо для генетического консультирования семей пациентов с МДД.

Несмотря на то что заболевание имеет X-сцепленное рецессивное наследование и у большинства гетерозиготных женщин-носителей мутации в гене *DMD* протекают бессимптомно, примерно у 2–8% этих носительниц развивается лёгкая или умеренно тяжёлая прогрессирующая МДД-подобная мышечная дистрофия, что требует проведения всех мер по мониторингу и лечению [11]. В редких случаях у этих пациенток клиническая симптоматика может проявляться исключительно когнитивной дисфункцией и/или патологией сердца [12].

В достаточно большом числе случаев начальные клинические проявления МДД могут быть не столь яркими, и существует большая вероятность ложно диагностировать другое заболевание, протекающее со сходными симптомами.

Поскольку МДД является заболеванием с первичным поражением мышц, то и дифференциальный диагноз в первую очередь необходимо проводить среди

большой группы заболеваний с поражением мышц — миопатий [13]. Среди них основными кандидатами для дифференциального диагноза являются наследственно обусловленные миопатии: конечностно-поясные мышечные дистрофии (КПМД), лице-лопаточно-плечевая миодистрофия (ЛЛПМД), врождённые мышечные дистрофии, гликогенозы — наиболее часто ювенильная форма гликогеноза II типа (болезнь Помпе) и значительно реже — врождённые структурные миопатии и другие формы с первичным поражением мышц. Если имеются чёткие генеалогические доказательства аутосомно-доминантного типа наследования заболевания, то любую из форм дистрофинопатий можно легко исключить.

Ещё одна группа миопатий может нуждаться в проведении дифференциального диагноза — воспалительные поражения мышц, в первую очередь дерматомиозит.

Характерные особенности нескольких заболеваний, для которых проведение дифференциальной диагностики с МДД крайне важно, обсуждаются ниже.

КПМД, наиболее близкие по клиническим проявлениям к МДД, включают очень гетерогенную группу редких аутосомных (доминантных или рецессивных) наследственных заболеваний мышц, характеризующихся прогрессирующей мышечной дистрофией с выявляемыми при биопсии или визуализации дегенеративными изменениями мышц. При КПМД повышена активность КФК в крови. Заболевание поражает преимущественно тазовый и плечевой пояс, имеет широкие этиологию и клинический спектр [14].

Открытие всё большего числа причинных генов и понимание широкого спектра патофизиологических механизмов, приводящих к КПМД, привело к изменению классификации, которая включает название белка, поражённого в мышечной клетке, и тип наследования [15]. Дефекты, вызывающие КПМД, обнаруживаются в генах, которые кодируют широкий спектр белков, участвующих в структуре и функциях мышечных волокон, в том числе структурных белков ядра, сарколеммы, саркоплазмы и внеклеточного матрикса, а также ферменты, такие как кальпаин-3 [16–18].

Как правило, начало заболевания отмечается не с периода новорождённости. При некоторых типах КПМД могут отмечаться очень характерные клинические признаки, но существует определённое единообразие различных форм. Рецессивные формы встречаются гораздо чаще, чем аутосомно-доминантные, которые имеют более гетерогенную клиническую картину, а в некоторых семьях проявляются значительные клинические особенности.

КПМД R1, связанная с дефицитом кальпаина 3 (мутации в гене *CAPN3*, OMIM 253600), является наиболее распространённой рецессивной формой и составляет около 10% всех случаев КПМД. Это заболевание может проявляться в течение 1-го десятилетия, сопровождается очень высоким содержанием КФК в сыворотке крови и слабостью мышц тазового

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аталурен (Трансларна), <https://grls.rosminzdrav.ru>

пояса и бедер. Характерными клиническими признаками являются раннее формирование контрактур и отсутствие поражения сердца. Клинические данные обычно включают ходьбу на цыпочках, трудности при беге, крыловидные лопатки, переваливающуюся походку и негрубый гиперлордоз, т.е. ранние основные клинические признаки, характерные для МДД. В ряде случаев описаны лёгкая умственная отсталость и увеличение икроножных мышц. Дебют этой формы КПМД может наблюдаться в подростковом возрасте или у молодых взрослых, сопровождается высоким уровнем КФК в сыворотке крови.

Другими хорошо охарактеризованными подтипами КПМД являются саркогликанопатии с ауто-сомно-рецессивным типом наследования (α -саркогликанопатия, КПМД R3, ген *SGCA*, OMIM 608099; β -саркогликанопатия, КПМД R4, ген *SGCB*, OMIM 604286; γ -саркогликанопатия, КПМД R5, ген *SGCG*, OMIM 253700; δ -саркогликанопатия, КПМД R6, ген *SGCD*, OMIM 601287). Клинические особенности варьируются от раннего детского начала с тяжёлым прогрессированием, сходным с МДД, до более позднего начала с более медленным прогрессированием. Обычно наблюдается псевдогипертрофия икроножных мышц, но крыловидные лопатки, как правило, более выражены, чем при МДД. Поражение сердца является более варибельным, но, как правило, менее тяжёлым, чем при дистрофинопатиях. В целом, около 30% пациентов имеют признаки кардиомиопатии по ЭКГ и эхокардиограмме. Кардиомиопатия часто встречается при β -, γ - и δ -саркогликанопатии, но реже при α -саркогликанопатии [19, 20]. У большинства пациентов с тяжёлой, начинающейся в детстве КПМД необходимо подозревать одну из форм саркогликанопатии [21]. Таким образом, у мальчика с клинической картиной и прогрессированием, сходными с МДД, но с нормальным количеством дистрофина в мышцах, вероятно, будет первичная саркогликанопатия. В отличие от этого только 10% людей с КПМД с более лёгким течением заболевания (начало в подростковом или взрослом возрасте) имеют саркогликанопатию.

КПМД R9 (ген *FKRP*, OMIM 607155) является важным типом КПМД, связанным с аномальным определением α -дистрогликана при биопсии мышц и вызванным мутациями в генах, кодирующих белки, участвующие в гликозилировании дистрогликана, такие как ген *FKRP*, кодирующий белок фукутин [22]. Эта форма КПМД также имеет ауто-сомно-рецессивный тип наследования. Фенотип пациентов варьируется от тяжёлого до лёгкого без клинически выраженного поражения скелетных мышц [23]. Типичными проявлениями являются мышечная гипотония в раннем возрасте, постепенное развитие изменения походки по типу «раскачивающейся», трудности при ходьбе по лестнице, мышечная слабость, более выраженная в проксимальных отделах, гипертрофия икроножных мышц и мышц бёдер, постепенно развиваются дыхательная недоста-

точность, мышечные cramпы, контрактуры и сколиоз. В тяжёлых случаях потеря подвижности происходит в начале 2-го десятилетия. Более мягкое течение заболевания может напоминать мышечную дистрофию Беккера, причём самостоятельная ходьба сохраняется и в 3-м десятилетии жизни. Сообщалось о наличии у пациентов кардиомиопатии без поражения скелетных мышц. В целом поражение сердца встречается у 10–55% таких пациентов.

Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса (МДЭД) в настоящее время тоже может рассматриваться как одна из форм КПМД [15]. В раннем детстве МДЭД обычно проявляется быстрым формированием выраженных контрактур в голеностопном и локтевом суставах, а также вовлечением позвоночника, медленно прогрессирующей мышечной слабостью и поражением первоначально мышц плеча и голени с последующим распространением слабости на мышцы плечевого и тазового пояса. У некоторых пациентов контрактуры могут быть менее выраженными, а мышечная слабость более выражена при медленно прогрессирующем течении. Эта форма мышечной дистрофии ассоциирована с высоким риском развития аритмий сердца, которые могут быть фатальными, поэтому дети с подозрением на МДЭД должны быть обязательно направлены к кардиологу для обследования, наблюдения и лечения. Сердечная недостаточность является важной частью клинической картины МДЭД, которая может включать сердцебиение, предсинкопальные состояния и обмороки, плохую толерантность к физической нагрузке и застойную сердечную недостаточность. В некоторых семьях наблюдается только поражение сердца. Встречаются разные типы наследования МДЭД. X-сцепленная форма вызвана мутациями в гене *EMD* (OMIM 310300), кодирующем эмерин. Доминантные/рецессивные формы вызваны мутациями в гене *LMNA* (OMIM 181350, 616516), кодирующем ламин А/С.

Если у девочки обнаружены симптомы, характерные для КПМД, всегда следует учитывать редкую возможность возникновения МДД у девочки с аномальным кариотипом (например, 45 XO) или сдвигом инактивации X-хромосомы.

Необъяснимое стойкое повышение уровня печёночных ферментов всегда должно настораживать врача на возможность наличия у пациента мышечной дистрофии, включая девочек, которые могут оказаться бессимптомными пациентками МДД или пациентками с «мягкой» симптоматикой, а также мальчиков с МДД в доклинической фазе заболевания или пациентов с другими формами мышечных дистрофий. В этих случаях всегда следует определять уровень КФК, который является более специфичным мышечным ферментом, чтобы доказать миогенное происхождение повышения ферментов печени.

Наконец, в рамках дифференциального диагноза МДД должна обязательно рассматриваться во всех случаях дилатационной кардиомиопатии.

ЛЛПМД (ОМIM 158900) является одной из наиболее распространённых мышечных дистрофий, предположительно 12 случаев на 100 тыс. населения [24]. Одним из отличительных признаков ЛЛПМД является её клиническая гетерогенность. Спектр клинических проявлений варьирует от тяжёлых двигательных нарушений, когда дети прикованы к инвалидным коляскам, до бессимптомных носителей [25], поэтому об этом заболевании всегда нужно помнить при проведении дифференциального диагноза с МДД. ЛЛПМД — это мышечная дистрофия, характеризующаяся прогрессирующей слабостью и атрофией мышц лица, плечевого пояса, аксиальных мышц и мышц ног [26]. Слабость мышц лица не обязательно присутствует у каждого ребёнка и также она часто остаётся незамеченной. Наиболее явно поражёнными лицевыми мышцами являются круговые мышцы глаза и рта. Слабость круговой мышцы глаза может приводить к неполному закрытию глаза, развитию кератита и рубцеванию роговицы. Более 80% пациентов отмечают слабость плечевого пояса как первый симптом заболевания. Ограничение при подъёме руки вперёд и при отведении в сторону, а также отведение из-за слабости мышц, фиксирующих лопатку, вызывает трудности при обращении с предметами выше уровня плеч, например, при расчёсывании волос. При попытке поднять руку вперёд наблюдается характерный симптом крыловидной лопатки за счёт относительного сохранения функции дельтовидной мышцы. Примерно в 20% случаев отмечается прогрессирование за пределы плечевого пояса, при этом слабость мышц тазового пояса и проксимальных мышц ноги предшествует развитию слабости дистальных мышц ноги. Слабость мышц таза формирует ковляющую походку и создаёт трудности при подъёме со стула или подъёме по лестнице. Наиболее частой причиной ЛЛПМД является патологическое уменьшение числа повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35. Здоровые люди имеют от 11 до 100 единиц повтора D4Z4 на каждой копии 4q35, в то время как пациенты с ЛЛПМД — 1–10 повторов на одной копии области хромосомы 4q35 [25].

Гликогенозы, особенно II типа (болезнь Помпе) и V типа (болезнь Мак Ардла), также должны быть рассмотрены в рамках дифференциального диагноза.

Гликогеноз II типа обусловлен мутациями в гене *GAA* (ОМIM 232300), которые приводят к резкому снижению уровня кислой α -1,4-глюкозидазы. У детей с ювенильной формой заболевания дебют может наблюдаться в возрасте 1 года или старше и характеризуется постепенным развитием мышечной слабости преимущественно в аксиальной мускулатуре и проксимальных мышцах конечностей. Достаточно часто отмечаются боли в мышцах, формируются поясничный гиперлордоз, гипертрофия икроножных мышц, дыхательные нарушения и, реже, кардиомиопатия. На игольчатой электромиографии выявляются признаки первично-мышечного поражения. Уровень

КФК в сыворотке крови повышен в 5–10 раз относительно нормы. Ключом к правильному диагнозу может быть проведение ферментной диагностики в сухих пятнах крови с последующим ДНК-исследованием для выявления мутаций в гене *GAA*.

Гликогеноз V типа (ОМIM 232600) вызывается мутациями в гене *PYGM* и развитием дефицита мышечной гликогенфосфорилазы. Для этого заболевания характерно наличие мышечной гипотонии, повышенной утомляемости, плохой переносимости физических нагрузок, проксимальной мышечной слабости, крампи, гипертрофии отдельных групп мышц (дельтовидной, двуглавой плеча, мышц бедра и иногда передней большеберцовой). Могут быть выявлены отёки мышц, признаки рабдомиолиза и миоглобинурии, почечная недостаточность. Повышение уровня КФК в сыворотке крови вариабельно, но может быть достаточно высоким — до 12 000 Ед/л.

Менее часто МДД может проявляться аналогично врождённым мышечным дистрофиям с наличием мышечной слабости и гипотонии в неонатальном периоде и последующей задержкой двигательного развития [13]. Основой для дифференциального диагноза могут быть умеренное повышение уровня КФК, частое поражение лицевых и глазных мышц, ранние контрактуры, что характерно для ряда форм врождённых мышечных дистрофий. Также для некоторых форм врождённых мышечных дистрофий выявляются характерные изменения на МРТ головного мозга. В спорных случаях биопсия мышц с иммунофиксацией на наличие белка дистрофина может быть полезна для дифференциации этих двух состояний.

Дерматомиозит до появления сыпи в редких случаях может быть ошибочно принят за дистрофинопатию, но острое начало симптомов обычно позволяет легко отличить его от МДД.

Спинальная мышечная атрофия III типа (ОМIM 253400) должна рассматриваться в рамках дифференциального диагноза, т.к. при этом заболевании также постепенно развиваются преимущественно проксимальная мышечная слабость, мышечная гипотония, снижаются сухожильные рефлексы и достаточно часто формируется гипертрофия мышц голени. Однако невысокий уровень КФК и характерные для поражения мотонейронов спинного мозга изменения на игольчатой электромиографии (разреженный паттерн рекрутирования биопотенциалов мышц, значимое увеличение средней длительности и амплитуды потенциалов действия двигательных единиц, смещение облачной диаграммы из зоны нормативных значений при турн-амплитудном анализе в зону с повышенной амплитудой и сниженным числом турнов, наличие спонтанной денервационной активности) позволяют относительно легко уточнить диагноз и направить генетическое исследование в правильное русло (поиск мутаций в гене *SMN1* с целью выявления делеции экзонов 7 или 7–8).

Проведение дифференциального диагноза МДД может включать биопсию мышц. В подавляющем боль-

шинстве случаев использование молекулярно-генетических методов достаточно для подтверждения диагноза МДД, однако в тех случаях, когда генетический анализ не подтвердил МДД, при характерной клинической картине, желателен проведение биопсии мышцы с последующим анализом наличия белка дистрофина методом иммуногистохимии. Используя все доступные диагностические методы, можно выявить мутации дистрофина и подтвердить клинические фенотипы практически у всех пациентов с дистрофинопатией [4].

Другие формы нервно-мышечных заболеваний в редких случаях также могут рассматриваться в рамках дифференциального диагноза МДД.

Заключение

Проведение дифференциального диагноза МДД является обязательным этапом перед установлением нозологического диагноза. Для этого тщательно анализируются время начала заболевания, ранние начальные клинические проявления и динамика симптоматики, клиничко-генеалогический анамнез, результаты лабораторных (уровень КФК, АЛТ, АСТ в сыворотке крови), инструментальных (электромиография, МРТ головного мозга и мышц) и молекулярно-генетических (полимеразная цепная реакция, MLPA, секвенирование нового поколения, прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру и др.) исследований, а в ряде случаев и данные биопсии мышц. В некоторых случаях (при типичном развитии заболевания, характерном клиническом фенотипе со стандартным распределением мышечной слабости, наличием немускульных симптомов (задержка речевого развития, поведенческие и когнитивные нарушения), значимом повышении уровня КФК в сыворотке крови и информативном семейном анамнезе) диагностический путь ребёнка с МДД бывает прямым и коротким. В других ситуациях дорога к диагнозу МДД может напоминать долгую Одиссею. Знание нюансов дифференциального диагноза позволяет установить генетический диагноз МДД максимально рано, что чрезвычайно важно для формирования прогноза заболевания и использования всех доступных методов лечения. Достижения современной медицины позволяют уже сегодня проводить патогенетическое лечение детям с МДД в возрасте старше 2 лет, находящимся в амбулаторной стадии заболевания, у которых молекулярно-генетическим методом выявлена нонсенс-мутация. Установлено, что лечение с применением препарата аталурен, зарегистрированного Минздравом России в 2020 г., модифицирует течение заболевания и улучшает двигательные возможности пациентов с МДД [27, 28].

Литература

1. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Brumbaugh D., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(3): 251–67. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
2. Mah J.K., Korngut L., Dykeman J., Day L., Pringsheim T., Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2014; 24(6): 482–91. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.03.008>
3. Goemans N. An introduction to muscular dystrophies and Duchenne and Becker muscular dystrophies. In: Deconinck N., Goemans N., eds. *Neuromuscular Disorders in Children: a Multidisciplinary Approach to Management*. London: Mac Keith Press; 2019: 166–86.
4. Mah J.K. Duchenne and Becker muscular dystrophies: underlying genetic and molecular mechanisms. In: Huml R.A., ed. *Muscular Dystrophy: a Concise Guide*. New York: Springer; 2015: 21–35.
5. Ciafaloni E., Fox D.J., Pandya S., Westfield C.P., Puzhankara S., Romitti P.A., et al. Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J. Pediatr.* 2009; 155(3): 380–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.007>
6. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Alman B.A., Apkon S.D., Blackwell A., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(4): 347–61. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5)
7. Архипова Е.Н. Поражения сердца при нервно-мышечных заболеваниях у детей. *Нервно-мышечные болезни.* 2015; 5(4): 10–5. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2015-5-4-10-15>
8. van Ruiten H.J.A., Straub V., Bushby K., Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. *Arch. Dis. Child.* 2014; 99(12): 1074–7. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306366>
9. Laing N.G., Davis M.R., Bayley K., Fletcher S., Wilton S.D. Molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: past, present and future in relation to implementing therapies. *Clin. Biochem. Rev.* 2011; 32(3): 129–34.
10. Pushkov A., Savostyanov K., Kuzenkova L., Kurenkov A., Podkletnova T., Zhurkova N., et al. Different alterations in *DMD* gene in 62 Russian children with Duchenne muscular dystrophy as a result of a two-stage molecular genetic analysis. *Euro. J. Neurol.* 2020; 27(S1): 1154.
11. Hoffman E.P., Arahata K., Minetti C., Bonilla E., Rowland L.P. Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females. *Neurology.* 1992; 42(5): 967–75. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.5.967>
12. Hoogerwaard E.M., van der Wouw P.A., Wilde A.A., Bakker E., Ippel P.F., Oosterwijk J.C., et al. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 1999; 9(5): 347–51. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(99\)00018-8](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(99)00018-8)
13. Amato A.A., Brown R.H.Jr. Muscular dystrophies and other muscle diseases. In: Kasper D.L., Fauci A.S., Longo D.L., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015: 462e-1-462e-20.
14. Goemans N. Limb-girdle muscular dystrophies. In: Deconinck N., Goemans N., eds. *Neuromuscular Disorders in Children: a Multidisciplinary Approach to Management*. London: Mac Keith Press; 2019.
15. Straub V., Murphy A., Udd B. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28(8): 702–10. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.05.007>
16. Straub V., Bushby K. The childhood limb-girdle muscular dystrophies. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2006; 13(2): 104–14. <https://doi.org/10.1016/j.spn.2006.06.006>
17. Nigro V., Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol.* 2014; 33(1): 1–12.
18. Domingos J., Sarkozy A., Scoto M., Muntioni F. Dystrophinopathies and limb-girdle muscular dystrophies. *Neuropediatrics.* 2017; 48(4): 262–72. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601860>
19. Melacini P., Fanin M., Duggan D.J., Freda M.P., Berardinelli A., Danieli G.A., et al. Heart involvement in muscular dystrophies due to sarcoglycan gene mutations. *Muscle Nerve.* 1999; 22(4): 473–9. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199904\)22:4<3C473::aid-mus8%3E3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199904)22:4<3C473::aid-mus8%3E3.0.co;2-5)
20. Fanin M., Melacini P., Boito C., Pegoraro E., Angelini C. LGMD2E patients risk developing dilated cardiomyopathy. *Neuromuscul. Disord.* 2003; 13(4): 303–9. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(02\)00280-8](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(02)00280-8)

21. Duggan D.J., Gorospe J.R., Fanin M., Hoffman E.P., Angelini C. Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336(9): 618–24. <https://doi.org/10.1056/nejm199702273360904>
22. Schwartz M., Hertz J.M., Sveen M.L., Vissing J. LGMD2I presenting with a characteristic Duchenne or Becker muscular dystrophy phenotype. *Neurology.* 2005; 64(9): 1635–7. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000157654.59374.e5>
23. Poppe M., Cree L., Bourke J., Eagle M., Anderson L.V., Birchall D., et al. The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Neurology.* 2003; 60(8): 1246–51. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000058902.88181.3d>
24. Deenen J.C., Arnts H., van der Maarel S.M., Padberg G.W., Verschuuren J.J., Bakker E., et al. Population-based incidence and prevalence of facioscapulohumeral dystrophy. *Neurology.* 2014; 83(12): 1056–9. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000797>
25. Deconinck N. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. In: Deconinck N., Goemans N., eds. *Neuromuscular Disorders in Children: a Multidisciplinary Approach to Management.* London: Mac Keith Press; 2019: 214–9.
26. Mul K., Lassche S., Voermans N.C., Padberg G.W., Horlings C.G., van Engelen B.G. What's in a name? The clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Pract. Neurol.* 2016; 16(3): 201–7. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001353>
27. McDonald C.M., Campbell C., Torricelli R.E., Finkel R.S., Flanigan K.M., Goemans N., et al. Clinical Evaluator Training Group, ACT DMD Study Group. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390(10101): 1489–98. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31611-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31611-2)
28. Mercuri E., Muntoni F., Osorio A.N., Tulinius M., Buccella F., Morgenroth L.P., et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J. Comp. Eff. Res.* 2020; 9(5): 341–60. <https://doi.org/10.2217/cer-2019-0171>
10. Pushkov A., Savostyanov K., Kuzenkova L., Kurenkov A., Podkletnova T., Zhurkova N., et al. Different alterations in *DMD* gene in 62 Russian children with Duchenne muscular dystrophy as a result of a two-stage molecular genetic analysis. *Euro. J. Neurol.* 2020; 27(S1): 1154.
11. Hoffman E.P., Arahata K., Minetti C., Bonilla E., Rowland L.P. Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females. *Neurology.* 1992; 42(5): 967–75. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.5.967>
12. Hoogerwaard E.M., van der Wouw P.A., Wilde A.A., Bakker E., Ippel P.F., Oosterwijk J.C., et al. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 1999; 9(5): 347–51. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(99\)00018-8](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(99)00018-8)
13. Amato A.A., Brown R.H.Jr. Muscular dystrophies and other muscle diseases. In: Kasper D.L., Fauci A.S., Longo D.L., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* New York, NY: McGraw-Hill; 2015: 462e-1-462e-20.
14. Goemans N. Limb-girdle muscular dystrophies. In: Deconinck N., Goemans N., eds. *Neuromuscular Disorders in Children: a Multidisciplinary Approach to Management.* London: Mac Keith Press; 2019.
15. Straub V., Murphy A., Udd B. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28(8): 702–10. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.05.007>
16. Straub V., Bushby K. The childhood limb-girdle muscular dystrophies. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2006; 13(2): 104–14. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2006.06.006>
17. Nigro V., Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol.* 2014; 33(1): 1–12.
18. Domingos J., Sarkozy A., Scoto M., Muntoni F. Dystrophinopathies and limb-girdle muscular dystrophies. *Neuropediatrics.* 2017; 48(4): 262–72. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601860>
19. Melacini P., Fanin M., Duggan D.J., Freda M.P., Berardinelli A., Danieli G.A., et al. Heart involvement in muscular dystrophies due to sarcoglycan gene mutations. *Muscle Nerve.* 1999; 22(4): 473–9. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199904\)22:4%3C473::aid-mus8%3E3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199904)22:4%3C473::aid-mus8%3E3.0.co;2-5)
20. Fanin M., Melacini P., Boito C., Pegoraro E., Angelini C. LGMD2E patients risk developing dilated cardiomyopathy. *Neuromuscul. Disord.* 2003; 13(4): 303–9. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(02\)00280-8](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(02)00280-8)
21. Duggan D.J., Gorospe J.R., Fanin M., Hoffman E.P., Angelini C. Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336(9): 618–24. <https://doi.org/10.1056/nejm199702273360904>
22. Schwartz M., Hertz J.M., Sveen M.L., Vissing J. LGMD2I presenting with a characteristic Duchenne or Becker muscular dystrophy phenotype. *Neurology.* 2005; 64(9): 1635–7. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000157654.59374.e5>
23. Poppe M., Cree L., Bourke J., Eagle M., Anderson L.V., Birchall D., et al. The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Neurology.* 2003; 60(8): 1246–51. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000058902.88181.3d>
24. Deenen J.C., Arnts H., van der Maarel S.M., Padberg G.W., Verschuuren J.J., Bakker E., et al. Population-based incidence and prevalence of facioscapulohumeral dystrophy. *Neurology.* 2014; 83(12): 1056–9. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000797>
25. Deconinck N. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. In: Deconinck N., Goemans N., eds. *Neuromuscular Disorders in Children: a Multidisciplinary Approach to Management.* London: Mac Keith Press; 2019: 214–9.
26. Mul K., Lassche S., Voermans N.C., Padberg G.W., Horlings C.G., van Engelen B.G. What's in a name? The clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Pract. Neurol.* 2016; 16(3): 201–7. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001353>
27. McDonald C.M., Campbell C., Torricelli R.E., Finkel R.S., Flanigan K.M., Goemans N., et al. Clinical Evaluator Training Group, ACT DMD Study Group. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390(10101): 1489–98. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31611-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31611-2)
28. Mercuri E., Muntoni F., Osorio A.N., Tulinius M., Buccella F., Morgenroth L.P., et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J. Comp. Eff. Res.* 2020; 9(5): 341–60. <https://doi.org/10.2217/cer-2019-0171>

References

1. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Brumbaugh D., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(3): 251–67. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
2. Mah J.K., Korngut L., Dykeman J., Day L., Pringsheim T., Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2014; 24(6): 482–91. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.03.008>
3. Goemans N. An introduction to muscular dystrophies and Duchenne and Becker muscular dystrophies. In: Deconinck N., Goemans N., eds. *Neuromuscular Disorders in Children: a Multidisciplinary Approach to Management.* London: Mac Keith Press; 2019: 166–86.
4. Mah J.K. Duchenne and Becker muscular dystrophies: underlying genetic and molecular mechanisms. In: Huml R.A., ed. *Muscular Dystrophy: a Concise Guide.* New York: Springer; 2015: 21–35.
5. Cifaloni E., Fox D.J., Pandya S., Westfield C.P., Puzhankara S., Romitti P.A., et al. Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J. Pediatr.* 2009; 155(3): 380–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.007>
6. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Alman B.A., Apkon S.D., Blackwell A., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(4): 347–61. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5)
7. Arkhipova E.N. Cardiac involvement in children with neuro-muscular disorders. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2015; 5(4): 10–5. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2015-5-4-10-15> (in Russian)
8. van Ruiten H.J.A., Straub V., Bushby K., Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. *Arch. Dis. Child.* 2014; 99(12): 1074–7. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306366>
9. Laing N.G., Davis M.R., Bayley K., Fletcher S., Wilton S.D. Molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: past, present and future in relation to implementing therapies. *Clin. Biochem. Rev.* 2011; 32(3): 129–34.