

Клинический случай

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Подклетнова Т.В.¹, Кондакова О.Б.¹, Увакина Е.В.¹, Фисенко Д.А.², Лялина А.С.¹, Попович С.Г.¹,
Кузенкова Л.М.¹, Куренков А.Л.¹, Пак Л.А.¹, Бурсагова Б.И.¹

Клинический случай тяжёлого течения мышечной дистрофии Дюшенна, обусловленной нонсенс-мутацией в гене *DMD*, у девочки

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

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наследственная прогрессирующая мышечная дистрофия, которая в основном проявляется у мальчиков, характеризуется началом в раннем возрасте, постепенной симметричной атрофией поперечно-полосатой мускулатуры конечностей, туловища, поражением сердечной мышцы.

Как правило, девочки и женщины, наследующие патологическую мутацию, классифицируются только как её носители и не имеют клинических проявлений заболевания. Те редкие случаи, когда женщины или девочки имеют клинические проявления МДД, могут быть обусловлены хромосомными перестройками, вовлекающими область короткого плеча X-хромосомы (Xp21.2), делециями этого региона, полной потерей X-хромосомы (синдром Шерешевского–Тернера), однородительской дисомнией X-хромосомы, компунд-гетерозиготным состоянием по двум патогенным мутациям в гене *DMD*, неравновесной инактивацией X-хромосомы.

Когда у носителей мутации женского пола имеются клинические симптомы болезни, они обычно проявляются намного мягче, чем у мальчиков и юношей. Описания пациенток с тяжёлым течением и быстрым прогрессированием заболевания, сопоставимыми по скорости прогрессирования с мальчиками, единичны. В данной статье авторы делятся собственным опытом наблюдения пациентки, страдавшей тяжёлой формой МДД.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна; дети; девочки; женщины-носители; мутации; дистрофин; X-инактивация

Для цитирования: Подклетнова Т.В., Кондакова О.Б., Увакина Е.В., Фисенко Д.А., Лялина А.С., Попович С.Г., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Пак Л.А., Бурсагова Б.И. 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.

https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-4-227-232

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов:

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

Поступила 21.10.2021

Принята к печати 10.11.2021

Опубликована 25.12.2021

Tatyana V. Podkletnova¹, Olga B. Kondakova¹, Eugeniya V. Uvakina¹, Dariya A. Fisenko²,
Anastasiya A. Lyalina¹, Sophiya G. Popovich¹, Lyudmila M. Kuzenkova¹, Aleksey L. Kurenkov¹,
Lale A. Pak¹, Bella I. Bursagova¹

A clinical case of severe Duchenne muscular dystrophy caused by a nonsense mutation in the *DMD* gene in a girl

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

²Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation

Summary. Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a hereditary progressive muscular dystrophy, mainly manifested in boys, is characterized by the onset at an early age, gradual symmetrical atrophy of the striated musculature of the limbs, trunk, as well as damage to the heart muscle.

As a rule, girls and women inheriting a pathological mutation are classified only as its carriers and do not have clinical manifestations of the disease. Rare cases when women or girls show clinical manifestations of DMD may be due to chromosomal rearrangements involving the region of the short arm of the X chromosome (Xp21.2), deletions of this region, complete loss of the X chromosome (Shereshevsky–Turner syndrome), homogenous X chromosome dysomnia, compound heterozygous state for two pathogenic mutations in the *DMD* gene, nonequilibrium inactivation of the X chromosome.

When female mutation carriers have DMD clinical symptoms, they usually manifest much milder than boys and young males. Descriptions of patients with the severe course and rapid progression of the disease, comparable in the rate of progression with boys, are rare. In this article, the authors share their experience of observing a girl patient who suffered from a severe form of DMD.

Keywords: *Duchenne muscular dystrophy; children; girls; female - carriers; mutations; dystrophin; X-inactivation*

For citation: Podkletnova T.V., Kondakova O.B., Uvakina E.V., Fisenko D.A., Lyalina A.A., Popovich S.G., Kuzenkova L.M., Kurenkov A.L., Pak L.A., Bursagova B.I. 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* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2021; 2(4): 227–232 (In Russ.).
https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-4-227-232

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

Information about authors:

Kondakova O.B., <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992>
Uvakina E.V., <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>
Lyalina A.A., <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>
Kuzenkova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
Kurenkov A.L., <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>
Pak L.A., <https://orcid.org/0000-0003-1346-1351>
Bursagova B.I., <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>

Contribution:

Podkletnova T.V. concept, text writing, text editing.
Kondakova O.B. concept, text writing, text editing.
Uvakina E.V. concept, text writing, text editing.
Fisenko D.A. concept, text writing.
Lyalina A.A. concept, text writing, text editing.
Popovich S.G. concept, text writing, text editing.
Kuzenkova L.M. concept, editing text.
Kurenkov A.L. concept, text editing.
Pak L.A. concept, text editing.
Bursagova B.I. concept, text editing.

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received: October 21, 2021

Accepted: November 10, 2021

Published: December 25, 2021

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наследственная прогрессирующая мышечная дистрофия, которая в основном проявляется у мальчиков, характеризуется началом в раннем возрасте, постепенной симметричной атрофией поперечно-полосатой мускулатуры конечностей, туловища, а также поражением сердечной мышцы. Этот процесс приводит к постепенной утрате двигательных навыков, сердечно-сосудистым и дыхательным осложнениям, поражению опорно-двигательного аппарата, что значительно ухудшает качество жизни больного и сокращает её продолжительность.

Характерными симптомами МДД у мальчиков является дебют заболевания с первых лет жизни, наличие в раннем возрасте моторной неловкости в виде непродолжительного неуклюжего бега, трудностей при ходьбе по лестнице, прыжках, повышенной утомляемости при средних физических нагрузках, более медленного приобретения моторных навыков. В дальнейшем прогрессивно нарастают мышечная слабость и атрофия мышц, что приводит к потере двигательных навыков и способности к самостоятельной ходьбе в возрасте

около 12 лет [1]. Также постепенно присоединяются контрактуры крупных суставов, деформация позвоночника, остеопороз, нарушение жевания и глотания, дыхательная недостаточность и кардиомиопатия.

При естественном течении заболевания средняя продолжительность жизни больных МДД не превышает 25–30 лет. Летальный исход в 90% случаев связан с нарушением функции дыхательной мускулатуры и присоединением вторичных инфекций. Кроме МДД, выделяют более лёгкую форму заболевания — мышечную дистрофию Беккера (МДБ) — с поздней манифестацией, медленным прогрессированием симптомов и более благоприятным прогнозом.

МДД обусловлена мутациями в гене *DMD*, локализованном на коротком плече X-хромосомы (Xp21.2-p21.1). Частота заболевания колеблется от 1:3500 до 1:6300 новорождённых мальчиков [2]. Тип наследования МДД — X-сцепленный рецессивный. Обычно при заболеваниях с таким типом наследования поражёнными являются мужчины, которые получают патологический ген от своей матери. Женщины, имеющие патологическую мутацию, являются гемизиготными носителями.

готными носителями и, как правило, не имеют клинических проявлений заболевания [3, 4]. Как и у мужчин, страдающих МДД, у женщин-носителей наблюдаются различные типы мутаций в гене дистрофина, такие как делеции, дупликации экзонов и точковые мутации, включающие нонсенс-мутации, мутации сайта сплайсинга, инсерции и делеции в гене *DMD* [5].

В тех редких случаях, когда у носителей мутации женского пола имеются клинические симптомы болезни, они обычно проявляются намного мягче, чем у мальчиков и юношей, и чаще сопоставимы с течением МДБ [6]. По данным немногочисленных публикаций, примерно у 8–17% женщин-носителей проявляются двигательные нарушения, такие как мышечная слабость [7, 8]. В других исследованиях сообщается о более высокой доле — 27–46% [9, 10]. По результатам анализа биопсии мышц носительниц наблюдается мозаичный рисунок дистрофин-положительных и дистрофин-отрицательных волокон [10, 11]. Кроме того, как показывают данные исследований, у 23–47% женщин-носителей имеет место поражение сердечной мышцы. Поэтому в Международных рекомендациях по лечению МДД рекомендуется проводить кардиологическое обследование женщин-носителей каждые 3–5 лет, начиная с раннего возраста, а при наличии клинической симптоматики — чаще [12].

Таким образом, анализ имеющихся публикаций демонстрирует большое количество работ, посвящённых описаниям девочек с симптомами МДД [13–15]. Однако описания пациенток с тяжёлым течением и быстрым прогрессированием заболевания, сопоставимыми по скорости прогрессирования с мальчиками, единичны.

Описание клинического случая

Девочка М., 7 лет. Ребёнок от 5-й беременности, протекавшей физиологически. В семье есть ещё 3 детей: старшая дочь 20 лет, средняя дочь 16 лет и младший брат 3 года. Все дети здоровы. Роды третьи, срочные, самостоятельные. Масса тела при рождении 2800 г, длина тела 48 см. Закричала сразу, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписана домой на 6-е сутки с диагнозом «Задержка внутриутробного развития, гипотрофический вариант».

На 1-м году жизни развивалась в соответствии с возрастом: голову удерживала с 2 мес, села в 6 мес, начала ходить самостоятельно с 12 мес.

Родители обратили внимание, что в возрасте 2 лет девочка стала уставать при небольших физических нагрузках, с трудом поднималась по лестнице, у неё изменился рисунок ходьбы: начала подниматься на носки во время движения, спотыкаться, падать, испытывать трудности при беге. В возрасте 5 лет девочка перестала прыгать, приседать, стала вставать с низких поверхностей или пола, используя руки для дополнительной опоры.

В возрасте 6 лет 11 мес пациентка проконсультирована ортопедом, генетиком и неврологом. Проведено

обследование, по результатам которого выявлены высокие уровни аспаратаминотрансферазы (136,0 ЕД/л), аланинаминотрансферазы (274,6 ЕД/л), креатинфосфокиназы (5107,3 ЕД/л) и лактатдегидрогеназы (959,5 ЕД/л). По данным ультразвукового исследования брюшной полости и сердца патологии не выявлено.

По результатам электрокардиографии была зарегистрирована синусовая тахикардия с ЧСС 113–146 уд/мин с миграцией водителя ритма, выраженное отклонение электрической оси сердца вправо, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

С целью исключения хромосомной патологии у девочки с клинической картиной болезни Дюшенна проведено кариотипирование, подтверждён нормальный женский кариотип.

При поиске мутаций в 15 генах пояснично-конечностных мышечных дистрофий методом NGS (ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова», Москва) выявлен описанный ранее патогенный нуклеотидный вариант chrX: 31227798G>C в экзоне 65 гена *DMD* в гомозиготном состоянии. Данный вариант приводит к нонсенс-мутации и появлению преждевременного терминирующего кодона (с.9380C>G (p.Ser3127Ter), NM 004006.2). Планируется дообследование матери пробанда.

С учётом пола пациентки, имеющей симптомы заболевания с X-сцепленным-рецессивным типом наследования, проведено исследование кариотипа: 46,XX (нормальный, женский) и лайонизации X-хромосомы: выявлена несбалансированная (неравновесная) инактивация хромосомы X — 5/95%, замаскирована хромосома отцовского происхождения.

Таким образом, на основании клинических данных и результатов молекулярно-генетических исследований диагноз МДД у пациентки был подтверждён.

С 6 лет в состоянии больной отмечалась отчётливая отрицательная динамика: девочка стала реже ходить без поддержки, практически перестала вставать с горизонтальной поверхности даже при помощи взрослого. Медикаментозной терапии не получала.

В возрасте 7 лет впервые госпитализирована в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с целью обследования и планирования тактики дальнейшего ведения.

При поступлении у пациентки отмечены особенности фенотипа: выраженный гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, гипотрофия мышц дистальных отделов и умеренная псевдогипертрофия мышц проксимальных отделов конечностей, контрактуры голеностопных суставов, умеренные когнитивные нарушения, дизартричная речь сформированными фразами, непостоянное расходящееся косоглазие.

Кроме того имели место множественные стигмы дисэмбриогенеза: уплощённое лицо, западающее переносье, антимонголоидный разрез глаз, низко расположенные оттопыренные ушные раковины, длинный фильтр, тонкая нависающая верхняя губа, выступаю-

ший подбородок, макростомия, камптодактилия II–IV пальцев кисти правой руки.

Соматический статус без особенностей. Вес — 22 кг, рост — 124 см. В неврологическом статусе: при оценке двигательной сферы объём активных и пассивных движений несколько ограничен в голеностопных суставах из-за формирования контрактур. Мышечный тонус диффузно симметрично снижен. Мышечная гипотония преобладает в проксимальных группах мышц нижних конечностей. Мышечная сила в проксимальных и дистальных отделах рук — на 5 баллов, в проксимальных отделах ног — на 3 балла, в дистальных — на 3–4 балла, S=D. Сухожильные рефлексы с рук снижены, симметричные, с ног не вызываются. Патологические рефлексы отсутствуют. Моторные навыки: ходит самостоятельно, походка «утиная», часто переходит на носки. Не умеет приседать, прыгать на двух ногах, самостоятельно не может встать из положения сидя на полу, даже с опорой на предмет, при перемене положения тела использует приёмы Говерса, затруднён подъём по лестнице. Тест 6-минутной ходьбы — 70 метров. Оценка по шкале NSAA («Северная звезда») — 9 из 34 баллов.

Выполнен биохимический анализ крови, по результатам которого отмечалось повышение ряда показателей: аланинаминотрансферазы (171,17 ЕД/л), аспартатаминотрансферазы (86,76 ЕД/л), креатинфосфокиназы (2 671,58 ЕД/л), креатинфосфокиназы MB (162,8 ЕД/л), лактатдегидрогеназы (786,87 ЕД/л), proBNP (35,06 пг/мл), что соответствует лабораторным признакам заболевания. Также у больной выявлен низкий уровень витамина D(25-OH) (34,34 нг/мл).

По данным игольчатой электромиографии установлены признаки, которые указывают на первично-мышечный тип поражения: уменьшение средней длительности потенциалов действия двигательных единиц (ПДЕ), увеличение числа полифазных ПДЕ во всех тестируемых мышцах, паттерн рекрутирования ПДЕ полный со смещением облачной диаграммы из нормативных значений при проведении турн-амплитудного анализа.

По данным эхокардиографии: полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме. Визуализация затруднена из-за прикрытия сердца лёгочными полями. Дополнительная трабекула в полости левого желудочка.

С целью оценки функции внешнего дыхания проведена флоуметрия: форсированная жизненная ёмкость лёгких в норме.

По данным ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 82–91 уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца, умеренная аритмия. Повышение электрической активности миокарда левого желудочка, возможна его гипертрофия. Нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса, элевация сегмента ST

в V2–V6, II, III, aVF на 0,5–2,0 мм (максимальная в V2, в некоторых отведениях — по типу ранней реполяризации желудочков). Учитывая данные обследований, проведённых в динамике, ребёнок консультирован кардиологом, рекомендовано наблюдение больной в динамике, проведение контрольного обследования не менее 1 раза в год.

По результатам обследования у пациентки были выявлены выраженные симптомы МДД, сопоставимые с тяжёлым течением заболевания у мальчиков. В связи с наличием клинической картины МДД и выявленной нонсенс-мутации в гене *DMD* принято решение о назначении глюкокортикостероидов. Также рассматривался вопрос о назначении патогенетической терапии препаратом аталурен. Данный препарат позволяет «обойти» преждевременный стоп-кодон и продолжить процесс трансляции белка дистрофина. Подобная терапия показала значительную эффективность в виде улучшения двигательных функций и стабилизации состояния дыхательной системы у представителей мужского пола, страдающих МДД, обусловленной нонсенс-мутацией в гене *DMD*. Однако клинические исследования, изучающие эффективность аталурена у девочек и женщин с подобными мутациями, не проводились. Публикации о лечении у представительниц женского пола аталуреном единичны и представлены в виде отдельных клинических случаев [13, 14]. В настоящий момент принято решение о динамическом наблюдении за пациенткой на фоне лечения глюкокортикостероидами. Вопрос о назначении аталурена будет решаться в дальнейшем консилиумом специалистов.

Обсуждение

Диагноз МДД может быть установлен женщинам с характерными клиническими проявлениями, повышением уровня креатинфосфокиназы и выявленной патологической мутацией в гене *DMD*. У лиц женского пола заболевание встречается очень редко, частота МДД у женщин составляет менее чем 1 : 1 000 000 [16]. Клинические проявления могут варьировать от классической клинической картины до бессимптомного носительства. Характерными клиническими симптомами являются мышечная слабость, псевдогипертрофия икроножных мышц, миопатические приёмы Говерса. В среднем женщины, имеющие патологическую мутацию в гене *DMD*, в 50% случаев развивают клинику МДД, а в 30% случаев — МДБ [16, 17].

По данным ряда авторов, клинические признаки у женщин-носительниц варьируют достаточно широко и связаны с вариабельной пенетрантностью. По данным Е.М. Ноогерваард с соавт., у 24% женщин с патогенной мутацией в гене *DMD* клиническая картина заболевания соответствует МДД и у 29% женщин — МДБ [7]. При этом у женщин с МДД мышечная слабость и дилатация левого желудочка отмечаются в 19% наблюдений, а дилатационная кардиомиопатия — в 8%. У пациенток с признаками МДБ мышечная слабость

выявляется у 14% пациентов, дилатация левого желудочка — у 16% больных, дилатационная кардиомиопатия не выявляется. Миалгии и крампи встречаются у 5% женщин с обоими типами дистрофинопатий [17].

Клинические проявления МДД у женщин могут быть обусловлены хромосомными перестройками, вовлекающими область короткого плеча X-хромосомы (Xp21.2), делециями этого региона, полной потерей X-хромосомы (синдром Шерешевского—Тернера), однородительской дисомией X-хромосомы, компаунд-гетерозиготным состоянием по двум патогенным мутациям в гене *DMD*, неравновесной инактивацией X-хромосомы [17].

X-инактивация — эпигенетический процесс, в ходе которого у лиц женского пола лайонизуется (инактивируется, становится неактивной) одна из двух копий X-хромосом. Этот феномен был описан в 1961 г. Мэри Лайон на млекопитающих. На стадии раннего эмбриогенеза в клетках активными являются обе X-хромосомы, затем на стадии бластоцисты необратимо инактивируется одна из X-хромосом, и это состояние наследуют все потомки этой эмбриональной клетки. В результате такой инактивации у женщины одновременно существуют две клеточные популяции, экспрессирующие гены разных X-хромосом [18]. Инактивированная X-хромосома становится тельцем Барра, в котором прекращается экспрессия большинства генов. Выбор того, материнская или отцовская X-хромосома будет инактивирована, является случайным. Теоретически в клетках должны инактивироваться 50% X-хромосом материнского происхождения и 50% X-хромосом отцовского происхождения, но поскольку процесс инактивации носит случайный характер, то вклад каждой из хромосом может значительно изменяться. В ряде ситуаций может наблюдаться так называемая «неслучайная инактивация X-хромосомы», когда в большинстве клеток преимущественно инактивирована одна и та же X-хромосома. Если происходит неравновесная инактивация X-хромосомы, при которой в большинстве клеток инактивируется X-хромосома, несущая нормальный ген, то у девочек-носителей могут возникнуть симптомы заболевания. Для выявления неслучайной инактивации X-хромосомы используется метод определения количества тринуклеотидных повторов в гене *AR*, расположенном на X-хромосоме [18].

При дальнейшем деторождении повторный риск для sibсов в семье, имеющей больного ребёнка, зависит от того, является ли женщина носителем патологического гена. Женщины-носительницы имеют 50% вероятность передачи патогенного варианта в гене *DMD* при каждой беременности. При этом все мальчики, которые унаследуют патогенный вариант (50%), будут больны. И все девочки, которые унаследуют патогенный вариант в гене *DMD* (50%), будут такими же носителями, как мать, и в ряде случаев могут иметь клинические проявления заболевания. Если женщина не является носителем патологического варианта в ге-

не *DMD*, повторный риск рождения ребёнка с МДД будет составлять около 14% из-за возможности наличия у неё гонадного мозаицизма [17].

Заключение

Прогрессирующая МДД относится к редким заболеваниям из группы врождённых миопатий и имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования. На протяжении многих лет считалось, что данное заболевание встречается только у представителей мужского пола, а девочки и женщины являются носителями, крайне редко имеют минимальные симптомы болезни и не нуждаются в лечении.

Однако в настоящий момент уже имеется достаточное количество данных о тяжёлой форме МДД у девочек и женщин, сопоставимой с мальчиками и юношами по степени выраженности клинических проявлений и скорости прогрессирования. Такая форма заболевания требует назначения терапии глюкокортикостероидами и, возможно, патогенетических препаратов, применяющихся в настоящий момент при лечении данного заболевания у представителей мужского пола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fornander F., Solheim T.Å., Eisum A.V., Poulsen N.S., Andersen A.G., Dahlqvist J.R., et al. Quantitative muscle MRI and clinical findings in women with pathogenic dystrophin gene variants. *Front. Neurol.* 2021; 12: 707837. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.707837>
2. Nair D.G., Lorenzo N. Dystrophinopathies Workup. Medscape. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1173204-workup>
3. Duan D., Goemans N., Takeda S., Mercuri E., Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021; 7(1): 13. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>
4. Aartsma-Rus A., Hegde M., Ben-Omran T., Buccella F., Ferlini A., Gallano P., et al. Evidence-based consensus and systematic review on reducing the time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr.* 2019; 204: 305–13.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.043>
5. Juan-Mateu J., Rodríguez M.J., Nascimento A., Jiménez-Malabrera C., González-Quereda L., Rivas E., et al. Prognostic value of X-chromosome inactivation in symptomatic female carriers of dystrophinopathy. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2012; 7: 82. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-82>
6. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J., Case L.E., Clemens P.R., Cripe L., et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010; 9(1): 77–93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70271-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6)
7. Hoogerwaard E.M., Bakker E., Ippel P.F., Oosterwijk J.C., Maaij-Krakauer D.F., Leschot N.J., 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10028-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10028-4)
8. Silva T.H.D., Anequini I.P., Fávero F.M., Voos M.C., Oliveira A.S.B., Telles J.A.R., et al. Functional performance and muscular strength in symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2020; 78(3): 143–8. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190168>
9. Giglio V., Puddu P.E., Camastra G., Sbarbati S., Della Sala S.W., Ferlini A., et al. Patterns of late gadolinium enhancement in Duchenne muscular dystrophy carriers. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2014; 16(1): 45. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-45>
10. Papa R., Madia F., Bartolomeo D., Trucco F., Pedemonte M., Traverso M., et al. Genetic and early clinical manifestations of fe-

- males heterozygous for Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Pediatr. Neurol.* 2016; 55: 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.11.004>
11. Preuß C., von Moers A., Kölbel H., Pehl D., Goebel H.H., Schara U., et al. Inflammation-induced fibrosis in skeletal muscle of female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(7): 487–96. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.05.003>
 12. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Brumbaugh D., et al. DMD Care Considerations Working Group. 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)
 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): 272–4.
 14. Muntoni F., Desguerre I., Guglieri M., Osorio A.N., Kirschner J., Tulinius 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. <https://doi.org/10.2217/ce-2019-0086>
 15. Nozoe K.T., Akamine R.T., Mazzotti D.R., Polesel D.N., Grossklauss L.F., Tufik S., et al. Phenotypic contrasts of Duchenne Muscular Dystrophy in women: Two case reports. *Sleep Sci.* 2016; 9(3): 129–33. <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2016.07.004>
 16. Duan D., Goemans N., Takeda S., Mercuri E., Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021; 7(1): 13. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>
 17. Darras B.T., Urion D.K., Ghosh P.S. Dystrophinopathies. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., eds. *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington; 2000.
 18. Воинова В.Ю., Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. *Умственная отсталость и хромосома X*. М.; 2016.
 6. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J., Case L.E., Clemens P.R., Cripe L., et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010; 9(1): 77–93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70271-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6)
 7. Hoogerwaard E.M., Bakker E., Ippel P.F., Oosterwijk J.C., Maajoor-Krakauer D.F., Leschot N.J., 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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)10028-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)10028-4)
 8. Silva T.H.D., Anequini I.P., Fávero F.M., Voos M.C., Oliveira A.S.B., Telles J.A.R., et al. Functional performance and muscular strength in symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Arg. Neuropsiquiatr.* 2020; 78(3): 143–8. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190168>
 9. Giglio V., Puddu P.E., Camastra G., Sbarbati S., Della Sala S.W., Ferlini A., et al. Patterns of late gadolinium enhancement in Duchenne muscular dystrophy carriers. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2014; 16(1): 45. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-45>
 10. Papa R., Madia F., Bartolomeo D., Trucco F., Pedemonte M., Traverso M., et al. Genetic and early clinical manifestations of females heterozygous for Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Pediatr. Neurol.* 2016; 55: 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.11.004>
 11. Preuß C., von Moers A., Kölbel H., Pehl D., Goebel H.H., Schara U., et al. Inflammation-induced fibrosis in skeletal muscle of female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(7): 487–96. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.05.003>
 12. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Brumbaugh D., et al. DMD Care Considerations Working Group. 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)
 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): 272–4.
 14. Muntoni F., Desguerre I., Guglieri M., Osorio A.N., Kirschner J., Tulinius 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. <https://doi.org/10.2217/ce-2019-0086>
 15. Nozoe K.T., Akamine R.T., Mazzotti D.R., Polesel D.N., Grossklauss L.F., Tufik S., et al. Phenotypic contrasts of Duchenne Muscular Dystrophy in women: Two case reports. *Sleep Sci.* 2016; 9(3): 129–33. <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2016.07.004>
 16. Duan D., Goemans N., Takeda S., Mercuri E., Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021; 7(1): 13. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>
 17. Darras B.T., Urion D.K., Ghosh P.S. Dystrophinopathies. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., eds. *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington; 2000.
 18. Voinova V.Yu., Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B. *Mental Retardation and the X Chromosome [Umstvennaya otstalost' i khromosoma X]*. Moscow; 2016. (in Russian)

REFERENCES

1. Fornander F., Solheim T.Å., Eisum A.V., Poulsen N.S., Andersen A.G., Dahlqvist J.R., et al. Quantitative muscle MRI and clinical findings in women with pathogenic dystrophin gene variants. *Front. Neurol.* 2021; 12: 707837. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.707837>
2. Nair D.G., Lorenzo N. Dystrophinopathies Workup. Medscape. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1173204-workup>
3. Duan D., Goemans N., Takeda S., Mercuri E., Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021; 7(1): 13. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>
4. Aartsma-Rus A., Hegde M., Ben-Omran T., Buccella F., Ferlini A., Gallano P., et al. Evidence-based consensus and systematic review on reducing the time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr.* 2019; 204: 305–13.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.043>
5. Juan-Mateu J., Rodríguez M.J., Nascimento A., Jiménez-Mallebrera C., González-Quereda L., Rivas E., et al. Prognostic value of X-chromosome inactivation in symptomatic female carriers of dystrophinopathy. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2012; 7: 82. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-82>