

Исторические этапы поиска и разработки терапевтических подходов при миодистрофии Дюшенна. Часть I: период до внедрения этиотропных подходов

К.С. Кочергин-Никитский, С.А. Смирнихина, А.В. Лавров

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Константин Сергеевич Кочергин-Никитский KochNik.KS@gmail.com

Мышечная дистрофия Дюшенна является одной из наиболее распространенных наследственных миодистрофий. Причиной данного заболевания с X-сцепленным рецессивным типом наследования являются мутации гена *DMD*, приводящие к отсутствию кодируемого им белка дистрофина или нарушению его функции. Потеря дистрофина приводит к тяжелым дегенеративным процессам у пациентов, особенно в мышечных тканях; следствием этих процессов становятся нарушение функционирования мышц, утрата способности к самостоятельному перемещению, дыхательная недостаточность, кардиомиопатии и др.

Со времени работ Гийома Бенджамена Армана Дюшенна в XIX веке прошло более 160 лет. Несмотря на усилия множества исследователей, разработавших различные терапевтические подходы, призванные если не излечить, то хотя бы облегчить состояние пациентов, немногие из них позволили значительно повлиять на заболевание. Подходы, связанные со специфической терапией ишемии и фиброза в пораженных мышцах, коррекцией гормональной регуляции роста мышечных тканей, методы, направленные на предотвращение избыточного накопления ионов кальция в миоцитах и усиление протеолитических процессов, подавление оксидативного стресса в мышцах и пр., до настоящего времени не показали высокой эффективности как самостоятельно, так и в сочетании с глюкокортикоидными препаратами. Применение глюкокортикостероидных препаратов позволяет замедлить развитие заболевания, но средняя продолжительность жизни пациентов до сих пор не превышает 30–40 лет, большую часть из которых они проводят в инвалидном кресле, при этом качество жизни пациентов бывает дополнительно снижено из-за регулярно развивающихся побочных эффектов.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, мышечная дистрофия Беккера, ген *DMD*, дистрофин, нервно-мышечные заболевания

Для цитирования: Кочергин-Никитский К.С., Смирнихина С.А., Лавров А.В. Исторические этапы поиска и разработки терапевтических подходов при миодистрофии Дюшенна. Часть I: период до внедрения этиотропных подходов. Нервно-мышечные болезни 2024;14(1):51–62. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-51-62>

Stages of research and development of therapeutic approaches for Duchenne myodystrophy. Part I: the period before etiotropic approaches introduction

K.S. Kochergin-Nikitskiy, S.A. Smirnikhina, A.V. Lavrov

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Konstantin Sergeevich Kochergin-Nikitskiy KochNik.KS@gmail.com

Duchenne muscular dystrophy is one of the most common inherited muscular dystrophies. The cause of this disease with an X-linked recessive type of inheritance is mutations of the *DMD* gene, leading to the absence of the dystrophin protein this gene encodes or its impaired function. Loss of dystrophin leads to severe degenerative processes in patients, especially in muscle tissue, with impaired muscle function, loss of ability to move independently, respiratory failure, cardiomyopathies, etc.

More than 160 years have passed since the work of Guillaume-Benjamin-Armand Duchenne in the 19th century. Despite the efforts of many researchers who have developed various therapeutic approaches designed to alleviate the condition of patients if not cure it, few of them have significantly changed the course of the disease. Different approaches related

to specific therapy of ischemia and fibrosis in affected muscles, correction of hormonal regulation of muscle tissue growth, therapeutic methods aimed at preventing damaged myocytes from excessive accumulation of calcium ions, which enhance proteolytic processes, suppression of oxidative stress in muscles, etc. have not yet shown high effectiveness both independently and in combination with glucocorticoids. The introduction of corticosteroid drugs made it possible to slow down disease development, but the average survival still does not exceed 30–40 years and patients spend many of them in a wheelchair. At the same time, the patients' quality of life can be additionally diminished due to the common corticosteroids' side effects.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, *DMD* gene, dystrophin, neuromuscular disorders

For citation: Kochergin-Nikitskiy K.S., Smirnikhina S.A., Lavrov A.V. Stages of research and development of therapeutic approaches for Duchenne myodystrophy. Part I: the period before etiotropic approaches introduction. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(1):51–62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-51-62>

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наследственное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, связанное с нарушением функции белка дистрофина. Белок кодирует один из длиннейших генов (2,3 млн оснований, из которых 11 000 оснований входят в кодирующую последовательность), выявленных к настоящему времени, включающий 79 экзонов [1]. Данный белок обеспечивает стабилизацию мышечных волокон, связывая актин с комплексом внутриклеточных, трансмембранных и внеклеточных гликопротеинов [2]. Кроме того, его обнаруживают в области нервно-мышечного соединения [3]. Чаще всего причиной заболевания становятся крупные делеции (около 70 %), приводящие к потере 1 и более экзонов, сгруппированные преимущественно в 2 регионах: экзоны 45–55 и 2–20. Весомую долю (около 20 %) каузативных мутаций составляют небольшие мутации, из которых чаще всего (порядка 10 % случаев) встречаются точечные нонсенс-мутации. Выявляли также крупные дубликации (порядка 10 %), небольшие (от нескольких нуклеотидов) делеции и инсерции, нарушения сайтов сплайсинга [1, 4, 5]. Кроме того, имеются данные о влиянии иных генов на развитие МДД. Так, E. Pegoraro и соавт. в 2011 г. сообщали о влиянии аллеля гена *SPP1*, кодирующего остеопорин, на более быстрое прогрессирование заболевания и ответ на терапию глюкокортикоидными (ГКС) [6].

Мышечная дистрофия Дюшенна считается одним из самых распространенных среди редких наследственных заболеваний. Частота, по разным оценкам, составляет в различных регионах до 1 случая на 3500–9000 новорожденных мужского пола [7, 8], возраст выявления заболевания — от 2 до 4 лет. Развитие заболевания связано с прогрессирующими дегенеративными процессами в мышечных тканях, потерей мышечных волокон и фиброзом, приводящими к общей мышечной слабости и нарушениям двигательной активности. На более поздних этапах пациенты лишаются возможности независимой ходьбы, возникают фатальные нарушения сердечной и дыхательной деятельности. Уже к 10–12 годам многим пациентам

требуется инвалидная коляска, а к 20 годам проблемы с дыхательной системой часто приводят к необходимости принудительной вентиляции легких. И даже при ее использовании средняя продолжительность жизни больных составляет от 20 до 40 лет [9, 10]. Нарушения функционирования миокарда часто наблюдаются уже с 6 лет, и у большинства (до 95 %) пациентов на терминальной стадии заболевания [11]. Также у детей наблюдают легкое отставание умственного развития.

Со времени описания заболевания во второй половине XIX века возможности врачей в терапии МДД постоянно развивались, особенно в XX веке. Среди медикаментозных подходов наиболее результативными оказались связанные с ГКС (см. рисунок).

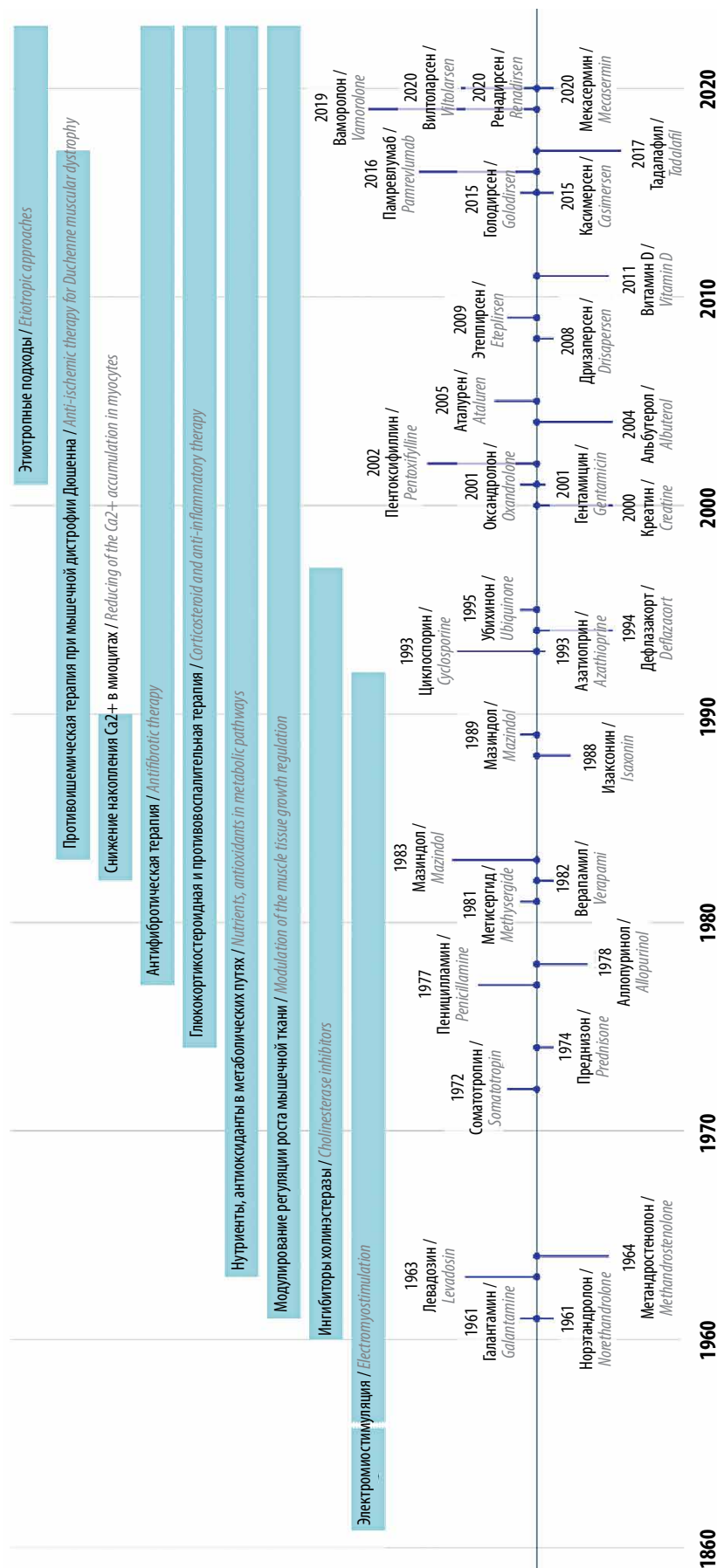
Развитие терапевтических подходов

Вторая половина XIX века. Электромиостимуляция.

Французский невролог Гийом Бенжамен Арман Дюшенн описывал в 1861 и 1868 гг. собственные клинические наблюдения заболевания, позднее получившего его имя, у группы молодых пациентов и пытался применять в их терапии разработанную им методику поверхностной электростимуляции мышц без повреждения тканей с использованием углецинковых элементов питания [12, 13]. Подобные же попытки предпринимались вплоть до конца XX века. Уже в 1992 г. A. Zupan сообщал о временном увеличении у некоторых пациентов силовых показателей стимулируемых мышц, которые тем не менее с развитием заболевания продолжали снижаться, хотя и медленнее, чем у мышц контрольной конечности [14]. Появившиеся позднее данные о негативных эффектах электромиостимуляции, связанные с накоплением катионов Ca^{2+} и ускорением дегенеративных процессов [15], подвели черту под такими подходами в терапии МДД.

С 60-х годов XX века. Ингибиторы холинэстеразы.

Большое количество дистрофина сосредоточено в области нервно-мышечного соединения. Нарушение его функции может влиять на эффективность связывания основного медиатора — ацетилхолина — с рецепторами и, таким образом, приводить к нарушению моторных функций, мышечной слабости. Хотя повышенный ги-



Временная шкала, отражающая развитие терапевтических подходов и появление препаратов, применявшихся при терапии мышечной дистрофии Дюшенна
Timeline showing the development of therapeutic approaches and introduction of the drugs, used in Duchenne muscular dystrophy therapy

дроллиз ацетилхолина в мышцах пациентов с МДД описывался [16], попытки использовать ингибитор ацетилхолинэстеразы галантамин в 1960-х годах не привели к усилению или пролонгированию действия медиатора [13, 17].

С 60-х годов XX века. Модуляция гормональной регуляции роста и поддержания мышечной ткани. Потеря мышечной массы при МДД представлялась очевидным обоснованием для использования анаболических препаратов. Еще в 60-х годах XX века предпринимались попытки применения в терапии МДД норэтандролона, метандростенолона, 1-метил- δ -андростенолона, результаты которых не были многообещающими, поскольку наблюдаемые благоприятные эффекты во всех случаях были достаточно скромными, а продолжающееся развитие заболевания приводило к дальнейшему снижению функциональных показателей и мышечной массы пациентов (резкому после окончания курса), постепенной потере способности к самостоятельному хождению и пр. В некоторых случаях развивались андрогенные побочные эффекты [18, 19]. В начале 1970-х годов низкая эффективность была показана и для экзогенного соматотропного гормона в исследовании D. Rudman и соавт., в котором были выявлены неожиданные обратные, катаболические эффекты [20]. В конце 1980-х годов отсутствие эффекта от применения изаксонина, схожего с фактором роста нервов и вызывающего пролиферацию саркоплазматических белков, показали J.Z. Neckmatt и соавт. в 2-летнем двойном слепом исследовании с участием пациентов в возрасте 5,5–10 лет [21]. Однако тогда же 3-недельный курс синтетического эстрогена синестрола позволил Н.Н. Заваденко и Л.Н. Каменным добиться замедления снижения двигательной активности и функциональных улучшений у пациентов 7–10 лет в сравнении с контрольными, с сохранением тенденции спустя 6 мес после окончания курса [22].

Начиная с 1980-х годов, после сообщения о мягком фенотипе МДД у 13-летнего пациента с недостаточностью соматотропного гормона (СТГ) [23], интерес вызвал обратный подход, связанный с ингибированием СТГ. Проведенные исследования дали противоречивые результаты. Так, авторы оригинального сообщения позднее описывали значительное улучшение моторных функций, приостановку развития заболевания у 1 из 2 больных МДД близнецов в возрасте 7,5 года, получавшего мазиндол в ходе годичного курса. Однако указанные благоприятные эффекты не наблюдались в ряде других исследований [24–26].

Позднее следовали новые исследования с использованием препаратов, вызывающих анаболические эффекты. Среди таких были оксандролон, снижающий интенсивность катаболических процессов путем связывания с андрогеновыми рецепторами с активацией анаболических путей, а также препятствующий связыванию кортизола с глюкокортикостероидными рецеп-

торами, а также агонист β -2-адренорецепторов альбутерол (сальбутамол), по-видимому, активирующий кальпастанин и подавляющий активацию Ca^{2+} -активируемых протеаз — кальпаинов, избыточно активируемых при МДД проникающим экстрацеллюлярным кальцием [27–29]. Оксандролон протестировали в 6-месячном двойном слепом исследовании, в ходе которого у пациентов наблюдались стабилизация и улучшение относительно базового уровня силовых и функциональных показателей, не достигавшие, впрочем, статистической достоверности для большинства групп мышц. Отмечалась прибавка в росте и массе тела [24]. Для альбутерола в двойном слепом исследовании E.G. Fowler и соавт. также показывали прирост мышечной массы. Первоначальные результаты после 3-месячных исследований, демонстрировавшие разницу в силовых показателях между группами, однако, не подтверждались в позднейших исследованиях, было показано небольшое улучшение в некоторых функциональных тестах [30, 31]. Хотя выявленные благоприятные эффекты от этих препаратов невелики, их применение, позволяющее поддерживать мышечную массу, сопряжено со значительно меньшими побочными эффектами по сравнению с ГКС.

Продолжались и исследования, связанные с использованием непосредственно самого СТГ в терапии МДД. Было продемонстрировано отсутствие значимых побочных эффектов при достоверном ускорении роста, подавляемого в том числе из-за терапии ГКС. Значимого влияния на снижение силовых показателей и состояние скелетной мускулатуры пациентов, дыхательной, систолической функций не удалось показать в ряде исследований [32–35]. Одним из немногих зарегистрированных благоприятных эффектов стала стабилизация на протяжении курса терапии кардиомиопатического индекса (отношения QT/PQ) у пациентов с его нарушениями (3 из 6 в одном из исследований) [34].

Аналогичные результаты — увеличение скорости роста без значимых улучшений моторных функций — были получены для инсулиноподобного фактора роста IGF-1 — посредника, обеспечивающего многие физиологические эффекты СТГ. Выглядевшие многообещающими результаты исследований с использованием mdx-мышей [27, 36] стали основанием для проведения в 2020 г. 6-месячного рандомизированного клинического исследования с участием 38 пациентов от 5 лет, получавших препарат (Increlex/мекасермин/rhIGF-1) на фоне приема ГКС [37].

Основаниями для изучения потенциальных благоприятных эффектов при ингибировании миостатина у пациентов с МДД послужили сообщение о ребенке с отсутствием функции миостатина и мышечной гипертрофией при аномальных силовых показателях [38] и данные об увеличении мышечной массы и силы при подавлении миостатина у mdx-мышей [39, 40]. Впрочем, ни один из протестированных препаратов (препарат

нейтрализующих миостатин антител домагрозумаб (Pfizer), лиганд ActRIIB ACE031 (Acceleron Pharma), инженерный антимиостатин Taldefgropber- (RG6206/R07239361) (Hoffmann-La Roche)) не прошел II фазу исследований либо из-за отсутствия эффективности, либо из-за развивавшихся серьезных побочных эффектов, таких как эпистаксис, кровотечения из десен и телеангиэктазии [41, 42].

С середины 60-х годов XX века. Воздействие на метаболические пути. Отсутствие этиотропной терапии МДД вынуждает исследовать пути воздействия на элементы биохимических путей и сопутствующих факторов, связанных с патогенезом заболевания.

В ряде исследований предпринимались попытки модуляции метаболизма нуклеотидов при МДД. Еще в 1963 г. W.H.S. Thomson и K.E. Guest по результатам исследований препарата Laevadosin (смесь нуклеотидов и нуклеозидов) с участием 11 пациентов с МДД сообщали о благотворном эффекте парентерального введения препарата на силовые показатели тестируемых и уровень некоторых ферментов, особенно у пациентов с выраженными клиническими признаками, но еще не лишившихся подвижности [43]. Позже, в исследованиях под контролем плацебо, эти результаты не подтверждались [44].

На 70–80-е годы XX века приходятся работы, связанные с изучением применимости в терапии МДД ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола, подавляющего катаболизм пуринов с образованием мочевой кислоты. При МДД наблюдают дефицит аденина с повышенным уровнем экскреции мочевой кислоты и энергетическим дефицитом. Аллопуринол мог бы снизить потребность в восполнении уровня пуринов путем синтеза и способствовать возврату гипоксантина в пути синтеза АТФ [45–47]. Пероральный прием аллопуринола в течение 6 нед исследования позволил добиться улучшения физических показателей, сохранявшегося в течение курса приема [46], кроме того, отмечались повышение уровней аденина и АТФ, снижение уровней ксантина, аденозиндезаминазы и пурин-нуклеозидфосфорилазы, нормализация концентраций АДФ, ГТФ, аденина, гуанина, аденилосукцината, гипоксантина и пр. [48–50]. Применение аллопуринола на самых ранних стадиях заболевания позволило в некоторых исследованиях добиваться стабилизации или даже улучшения силовых показателей для некоторых групп мышц [51], а также определенных функциональных и биохимических улучшений у части пациентов [52, 53].

Тем не менее в большинстве исследований, в том числе последовавших позднее, авторы не подтверждали благотворный эффект препарата либо демонстрировали значительно более скромные результаты у пациентов в ходе приема препарата курсами различной длительности (от 3 мес до года, в различных дозах). P. Vakouche и соавт. в 1979 г. при использовании сравнительно низких доз и возрасте пациентов старше 20 лет,

J.R. Mendell и соавт. тогда же (пациенты от 5 до 13 лет), C. Doriguzzi и соавт. в 1981 г., J.R. Hunter и соавт. в 1983 г., R.D. Griffith и соавт., T.E. Bertorini и соавт. в 1985 г. сообщали об отсутствии положительного влияния на основные показатели и, в некоторых случаях, ухудшении функционального состояния мышц до и/или после окончания приема препарата [54–59]. Снижение уровня мочевой кислоты в крови без улучшения иных клинически значимых показателей продемонстрировали L.M. Stern и соавт. [60].

Важный фактор патогенеза МДД — оксидативный стресс, развивающийся при резком повышении уровня свободных радикалов и окисленного глутатиона и приводящий к дальнейшему повреждению компонентов мышечного волокна, развитию хронического воспалительного процесса [61, 62]. Если в норме внутриклеточные катионы кальция усиливают процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях и производство АТФ, необходимой для функционирования клеточных насосов, выводящих Ca^{2+} из клетки, то при МДД важной составляющей молекулярного патогенеза является нарушение клеточной мембраны мышечных волокон с обильным поступлением катионов кальция внутрь мышечных волокон. Дисфункция митохондрий и их перегрузка поступающими катионами кальция приводит к накоплению свободных радикалов и развитию оксидативного стресса, и накоплению катионов кальция, активирующих протеазы и липазы с дальнейшим повреждением сарколеммы, мембранных органелл и самих митохондрий, нарастанием некротических процессов [45, 63, 64]. Содержание синтазы оксида азота (nNOS) в мышцах, продукт которой участвует в уменьшении концентрации цитотоксических свободных радикалов, также может быть значительно снижено [65, 66].

Витамины группы D. В этом контексте комплексную защитную роль могли бы играть витамины группы D. Их основной метаболит — 25-ОН витамин D — конвертируется синтезируемой в эндотелиальных клетках 1α -гидроксилазой в 1,25-дигидроксивитамин D, регулирующий синтез в них nNOS, а сами витамины группы D могут действовать как антиоксиданты, подавляя образование супероксидного анион-радикала [67]. Поскольку пониженный уровень оксида азота (NO) может способствовать развитию наблюдаемых при МДД ишемических процессов в мышцах [68], ожидалось благотворное влияние на кровоснабжение мышечных тканей. Недостаток витамина D при МДД, по-видимому, усугубляет снижение минеральной плотности костей (остеопению) и повышение частоты переломов, являющихся побочными эффектами ГКС, активно применяемых в терапии МДД [69–71]. Введение в терапию МДД витаминов группы D, однако, значительного успеха не принесло. Показаны увеличение массы костной ткани без достоверного эффекта на снижение частоты переломов [72], отсутствие влияния системати-

ческого приема витаминов группы D на улучшение силовых показателей или регенеративных возможностей мышц (на mdx-мышцах) [73]. Кроме того, отмечено, что прием пациентами с МДД даже повышенных доз витамина D может не приводить к избавлению от его дефицита, вероятно, из-за ожирения, часто возникающего при длительном приеме ГКС [74].

Креатин, глутамин. Азотсодержащая карбоновая кислота креатин участвует в процессах энергообмена, особенно в тканях с высокой потребностью в энергии, таких как мозг и скелетные мышцы. Повышение уровня фосфокреатина в мышцах связывают с увеличением выхода АТФ из митохондрий [75, 76], стимуляцией гликолиза [77], повышением уровня синтеза миозина [78] и пр. В 2000-х годах был проведен ряд исследований, связанных с выявлением возможного благотворного эффекта от восполнения уровня креатина, сниженного в мышцах пациентов с МДД. Демонстрировались, преимущественно у более молодых пациентов, небольшое, в пределах нескольких процентов, улучшение средних силовых показателей и сократимости отдельных изучавшихся групп мышц, достоверное повышение выносливости (в 2 раза, $p = 0,001$ [79]) отдельных групп мышц, плотности костной ткани и пр., некоторое улучшение повседневной активности [79, 80]. Влияние на улучшение повседневной активности не подтверждали М.А. Tarnopolsky и соавт. по результатам 4-месячного двойного слепого исследования, включавшего 30 больных МДД. Авторы сообщали лишь о некотором улучшении силовых показателей на грани достоверности [81]. Аналогично только замедление снижения силовых показателей (в мануальных тестах), без достоверной разницы по функциональным показателям при приеме креатина зафиксировали В. Banerjee и соавт. [82].

Определенный антипротеолитический эффект от приема глутамина пациентами с МДД, показанный в 1998 г. R.G. Hankard и соавт., позднее подкреплялся данными Е. Mok и соавт. [83, 84]. В 2005 г. исследование с использованием глутамина/креатина под контролем плацебо было проведено М.Д. Escobar и соавт. Сообщалось о позитивных трендах к снижению скорости ухудшения силовых показателей (без статистической значимости) и улучшению некоторых функциональных показателей, таких как скорость подъема по лестнице, где достоверно лучше проявлял себя креатин [85]. Все авторы указывали на отсутствие у препаратов серьезных побочных эффектов и хорошую переносимость. Долгосрочное влияние, однако, оценено не было.

Коэнзим Q₁₀ (убихинон), идебенон. Жирорастворимый коэнзим Q₁₀ является компонентом дыхательной цепи, участвует в процессах окислительного фосфорилирования в митохондриях, в синтезе АТФ [86]. Антиоксидантная активность коэнзима Q₁₀, превосходящая таковую многих других естественных клеточных антиоксидантов, постоянно возобновляется при восстановлении окисленного убихинона до убихинола [86]. При-

мерно с середины 90-х годов XX века исследовалось применение коэнзима Q₁₀ и его синтетических аналогов для смягчения оксидативного стресса при МДД. Сообщалось об улучшении двигательной активности и сердечной деятельности [87], силовых показателей (в среднем на 8,5 % при приеме совместно с ГКС), результатов функциональных тестов [88]. G.M. Buysse и соавт. в 2015 г. сообщали о наблюдавшихся в ходе двойного слепого плацебоконтролируемого исследования улучшении дыхательных функций (пикового инспираторного потока, объема форсированного выдоха и пр.) и продленном сохранении функций дыхательных мышц при приеме коэнзима Q₁₀ пациентами в течение года. Мультивариантный анализ данных, собранных в период с 2007 по 2011 г. в DuchenneConnect (www.duchenneconnect.org), показал, что совместный прием ГКС и коэнзима Q₁₀ приводил к улучшению и продлению самостоятельной ходьбы, повышению вероятности сохранения самостоятельной подвижности больных к 12 годам с 0,54 (только ГКС) до 0,74 (ГКС и коэнзим Q₁₀) [89].

С середины 70-х годов XX века. Глюкокортикостероидная и противовоспалительная терапия МДД. Со времени открытия ГКС в 1935 г. препараты на их основе, а позже и на основе синтетических аналогов активно применяются для коррекции разного рода воспалительных, аллергических и аутоиммунных процессов, подавления избыточной адренокортикоидной секреции и пр. [90, 91]. В терапии МДД наибольшее применение получили преднизон/преднизолон и дефлазакорт, позволившие улучшить качество жизни пациентов, продлить период самостоятельного передвижения и ожидаемую продолжительность жизни. Первые попытки применения ГКС в контексте МДД относятся, по-видимому, к середине 70-х годов XX века. D.B. Drachman и соавт. провели исследование с участием 14 амбулаторных пациентов 3–10 лет, получавших преднизон в течение 28 мес. Результаты обследований пациентов и опросов их родственников свидетельствовали об улучшениях (в различной степени) у большинства пациентов в таких параметрах, как скорость и длительность самостоятельного хождения/бега, подъема по лестнице, с пола/стула, о снижении числа падений и пр. Также фиксировалось уменьшение концентрации креатинфосфокиназы. Хотя наблюдались характерные для данной группы препаратов побочные эффекты, применение ГКС позволило продлить амбулаторный период. Представленные в том же году данные I.M. Siegel и соавт. о неэффективности преднизона при МДД [92] не были количественными, и само исследование подвергалось серьезной критике [93].

В 80-е годы для проверки применимости ГКС были инициированы множественные клинические исследования. Результаты 6-месячного исследования с участием 33 пациентов 5–15 лет, получавших преднизон, сообщенные М.Н. Brooke и соавт. в 1987 г.,

а также опубликованные в 1989 г. результаты рандомизированного двойного слепого исследования под контролем плацебо с участием 103 пациентов (J.R. Mendell совместно с организованной в 1981 г. группой Clinical Investigation Group of Duchenne Dystrophy), ставших важной вехой на пути внедрения ГКС в терапию МДД, демонстрировали улучшение как в силовых показателях, так и в функциональных тестах [94, 95]. Клинические исследования, проведенные в 90-е годы, подтвердили благотворный эффект преднизона на снижение скорости прогрессирования заболевания [96, 97] и позволили выбрать оптимальную дозу (порядка 0,75 мг/кг) [98].

Дефлазакорт, оксазолиновое производное преднизолона, чуть менее активен, нежели преднизон (6 мг примерно соответствуют 5 мг преднизона), и у него немного бо́льшая оптимальная суточная доза (0,9 мг/кг). При этом для дефлазакарта показано меньшее влияние на увеличение массы тела, удержание натрия, катаболизм кальция, фосфора, углеводов, потерю костной массы позвоночника, меньшая способность проходить сквозь гематоэнцефалический барьер (что, вероятно, и объясняет меньшую выраженность побочных эффектов). В то же время некоторые исследования демонстрировали бо́льшую вероятность развития катаракт, повышенную частоту переломов позвонков, развития кушингоидного фенотипа, задержки пубертатного периода и пр. [93, 99–102]. Ряд проведенных в начале 2000-х годов сравнительных исследований, в том числе двойных слепых под контролем плацебо, показали сравнимую стабилизацию силовых показателей и двигательной активности, улучшение в функциональных тестах по сравнению с контрольными группами при приеме преднизона и дефлазакарта в рекомендуемых дозах [103, 104]. Показан кардиопротективный эффект дефлазакарта при развитии кардиомиопатии у пациентов с МДД [105].

С начала 2000-х годов проведено порядка 10 исследований эффективности различных ГКС [101]. По результатам кросс-секционного исследования, в котором была проанализирована наибольшая выборка из 5345 пациентов, из которых 2658 принимали ГКС на постоянной основе, 2015 ранее не принимали и 522 принимали в прошлом, было заключено, что регулярный прием таких препаратов позволил продлить срок самостоятельного хождения в среднем на 3 года, значительно снизить число операций по коррекции сколиоза, отсрочить необходимость принудительной вентиляции легких и пр. [106].

Не дало значимого усиления положительного эффекта дополнение терапии ГКС другими противовоспалительными иммуносупрессивными препаратами, такими как азатиоприн, циклоспорин, ранее показанное полезным при некоторых других заболеваниях [97, 107, 108].

В настоящее время исследуются новые препараты, с менее выраженными побочными эффектами. I и II фазы клинических исследований прошел вamorолон

(ReveraGen BioPharma, Inc.) с повышенной аффинностью в отношении глюкокортикостероидных рецепторов, позволяющей снизить дозу [109]. Сообщается о более низком уровне подавления функции надпочечников и инсулинорезистентности у пациентов, получавших вamorолон, по сравнению с другими ГКС [110].

В целом, несмотря на высокую частоту достаточно серьезных побочных эффектов, введение ГКС в терапию МДД позволило продлить амбулаторный период, замедлить развитие сколиозов и кардиомиопатии, отодвинуть на более поздние сроки потерю возможности самостоятельного дыхания у пациентов с МДД. Многие из таких пациентов стали доживать до 30 лет и более [13, 93].

Со второй половины 70-х годов XX века. Терапия антифибротическими препаратами. Фиброз — замещение соединительной тканью в мышцах (а также в эндомиоции) в процессе компенсации идущих в них некротических процессов — является характерным, если не обязательным компонентом развития патологии у пациентов с МДД [111]. Специфическая антифибротическая терапия рассматривалась как самостоятельный компонент терапии МДД. Среди соответствующих препаратов предлагался пеницилламин, проявляющий, помимо противовоспалительных свойств, способность ингибировать кросслинкинг коллагена и делающий его волокна более доступными для протеиназ [112]. Результаты двойных слепых исследований, опубликованные в 1977 и 1979 гг. (W.G. Bradley и соавт., M.G. Papich и соавт.), не позволили говорить о наличии значимой разницы между группами в отношении мышечных контрактур или силовых показателей, разницы в функциональных тестах и при мануальном обследовании пациентов, как, впрочем, и значительных побочных эффектов [113, 114]. Неэффективность препарата (в сочетании с витамином E) была снова подтверждена спустя декаду — в 1988 г. — G.M. Fenichel и соавт. [115].

Антифибротический эффект ингибитора фосфодиэстеразы пентоксифиллина связан с подавлением трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1), усиливающего синтез проколлагена и угнетающего секрецию металлопротеиназ, и, как следствие, с усилением деградации экстрацеллюлярного коллагена [116–118]. Межцентровая группа International Neuromuscular Research Group провела в начале-середине 2000-х годов 2 клинических исследования по применению пентоксифиллина при МДД. В предварительном пилотном исследовании была выявлена плохая переносимость жидкой формы (тошнота и рвота более чем у половины участников, лейкопения), принимаемой перорально, помешавшая корректной оценке эффективности [119]. Однако замедление снижения силовых показателей у участников первого исследования послужило основанием для проведения следующего, мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования под контролем плацебо (NCT00243789). В этом исследовании

дополнение ГКС пентоксифиллином в таблетках с медленным высвобождением препарата при менее выраженных, чем в жидкой форме, побочных эффектах не привело, однако, к значимому дополнительному замедлению снижения силовых показателей или разнице в функциональных тестах (за исключением скорости преодоления 10-метровой дистанции), уровнях TGF- β 1 и TNF- α или формировании мышечных контрактур [117].

Еще один ингибитор TGF- β 1, HT-100, разработанный Akashi Therapeutics, проходил ряд последовательных клинических исследований (HALO-DMD-001, 002, 003) начиная с 2013 г. Однако все они числятся прерванными (NCT01847573, NCT01978366, NCT02525302). Памревлумаб — препарат на основе моноклонального иммуноглобулина против фактора роста соединительной ткани CTGF/CCN2, показавший хорошие результаты в экспериментах на mdx-мышцах [120], в настоящее время тестируется в III фазе клинических исследований. Сообщалось о хорошей переносимости препарата и отсутствии тяжелых побочных эффектов после первичного завершения в 2020 г. II фазы в формате открытого неслепого сравнительного исследования [121].

80-е годы XX века. Попытки воздействовать на накопление кальция в миоцитах, модификации кальциевых каналов сарколеммы. Поступление внутрь миоцитов большого количества катионов кальция через повреждения мембраны играет важную роль в патогенезе МДД на клеточном уровне. Блокатор кальциевых каналов верапамил использовали с целью снижения поступления катионов кальция в миоциты. В 2 клинических исследованиях, проведенных в 80-х годах, существенно улучшилось состояние пациентов или отдельных мышц, влияния на уровень сывороточной креатинфосфокиназы выявлено не было. В первом исследовании развивающиеся осложнения (увеличение PR-интервала на электрокардиограмме) заставили организаторов его прервать [122, 123]. Не было выявлено значимых эффектов и при использовании антагонистов кальция дилтиазема, нифедипина и флунаризина [124–128].

С 80-х годов XX века. Терапия ишемии в мышцах пациентов с МДД, усиление кровообращения. Борьба с развивающимися в мышцах ишемическими процессами представляется важной составляющей комплексной терапии при МДД. В.М. Patten и R.S. Zeller в 1983 г. сообщали о результатах двойного слепого кроссоверного исследования метисергида, антагониста серотонина, использование которого потенциально могло бы улучшать кровообращение в мышцах. Удалось показать лишь небольшие (до 12 %) и не достигающие стати-

стической значимости отличия в функциональных тестах (время удержания головы, маневр Говера и пр.) и силе хвата [129].

В норме усиленная продукция NO мышечными синтазами (nNOSu) под нагрузкой приводит к повышенной активации гуанилатциклазы, накоплению цГМФ и вазодилатации. При МДД характерна утрата сарколеммных синтаз NO из-за нарушения функции дистрофина как скаффолд-белка. В 2017 г. R.G. Victor и соавт. отчитались о результатах 48-недельного рандомизированного клинического исследования с участием 331 пациента 7–14 лет по применению тадалафила — ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа, гидролизующей цГМФ, который, как предполагалось, должен был улучшать кровоснабжение мышц при МДД. Небольшие достоверные отличия от контрольной группы удалось выявить только при оценке ухудшения работоспособности верхних конечностей в подгруппе пациентов старше 10 лет (1 % против 4 %) [130]. Из-за отсутствия эффективности исследования препарата в настоящее время прекращены.

Заключение

С середины XIX века, когда Гийом Бенжамен Арман Дюшенн описал заболевание и испытывал электростимуляцию с целью облегчить состояние пациентов, предложено множество подходов к терапии МДД. Из всех препаратов, которые предлагали до настоящего времени, никакие другие, кроме ГКС, не помогли кардинальным образом изменить течение и исход заболевания для большинства пациентов или повысить качество их жизни. Слабые благотворные эффекты некоторых типов препаратов, таких как стимулирующий анаболические процессы СТГ и препараты со схожим действием, некоторые антифибриотики, антиоксиданты, такие как коэнзим Q₁₀, витамины группы D и пр., не позволяют строить терапевтические стратегии на основе их самостоятельного применения, хотя они, по-видимому, могут быть полезны как дополнение к ГКС. Внедрение последних в клиническую практику терапии МДД позволило замедлить развитие заболевания, продлить амбулаторный период, а средняя ожидаемая продолжительность жизни больных достигла 30–40 лет. Однако при этом низкое качество жизни пациентов с МДД дополнительно усугубляется серьезными побочными эффектами при длительном применении ГКС, связанными с ожирением и замедлением роста, влиянием на минеральный состав и структуру костной ткани, развитием кушингоидного фенотипа и др.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bladen C.L., Salgado D., Mongeset S. et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 2015;36(4):395–402. DOI: 10.1002/humu.22758
2. Blake D.J., Weir A., Newey S.E., Davies K.E. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev* 2002;82(2):291–329. DOI: 10.1002/humu.22758
3. Van der Pijl E.M., van Putten M., Niks E.H. et al. Characterization of neuromuscular synapse function abnormalities in multiple Duchenne muscular dystrophy mouse models. *Eur J Neurosci* 2016;43(12):1623–35. DOI: 10.1111/ejn.13249
4. Tuffery-Giraud S., Bérout C., Leturcq F. et al. Genotype–phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD–DMD database: A model of nationwide knowledgebase. *Hum Mutat* 2009;30(6):934–45. DOI: 10.1002/humu.20976
5. Oshima J., Magner D.B., Lee J.A. et al. Regional genomic instability predisposes to complex dystrophin gene rearrangements. *Hum Genet* 2009;126(3):411–23. DOI: 10.1007/s00439-009-0679-9
6. Pegoraro E., Hoffman E.P., Pivaet L. et al. SPP1 genotype is a determinant of disease severity in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2011;76(3):219–26. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318207afef
7. Nowak K.J., Davies K.E. Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment. *EMBO Rep* 2004;5(9):872–6. DOI: 10.1038/sj.embor.7400221
8. Crisafulli S., Sultana J., Fontana A. et al. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: An updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):141. DOI: 10.1186/s13023-020-01430-8
9. Mercuri E., Bönnemann C.G., Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2019;394(10213):2025–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32910-1
10. Landfeldt E., Thompson R., Sejersen T. et al. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2020;35(7):643–53. DOI: 10.1007/s10654-020-00613-8
11. Nigro G., Comi L.I., Limongelli F.M. et al. Prospective study of X-linked progressive muscular dystrophy in campania. *Muscle Nerve* 1983;6(4):253–62. DOI: 10.1002/mus.880060403
12. Kilroy E.A., Ignacz A.C., Brann K.L. et al. Beneficial impacts of neuromuscular electrical stimulation on muscle structure and function in the zebrafish model of Duchenne muscular dystrophy. *eLife* 2022;11:e62760. DOI: 10.7554/eLife.62760
13. Werneck L.C., Lorenzoni P.J., Dal-Prá Ducci R. et al. Duchenne muscular dystrophy: an historical treatment review. *Arq Neuropsiquiatr* 2019;77:579–89. DOI: 10.1590/0004-282X20190088
14. Zupan A. Long-term electrical stimulation of muscles in children with duchenne and becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1992;15(3):362–7. DOI: 10.1002/mus.880150316
15. Yoshida M., Matsuzaki T., Date M. et al. Skeletal muscle fiber degeneration in mdx mice induced by electrical stimulation. *Muscle Nerve* 1997;20(11):1422–32. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199711)20:11<1422::aid-mus10>3.0.co;2-3
16. Kar N.C., Pearson C.M. Cholinesterase and esterase activity in normal and dystrophic human muscle. *Biochem Med* 1973;7(3):452–9. DOI: 10.1016/0006-2944(73)90066-5
17. Serafini L., Bonvini E. Therapeutic trials with galantamine in Duchenne–Griesinger-type progressive muscular dystrophy. *Rass Clin Sci* 1961;37:20–4.
18. Gamstorp I. Clinical evaluation of an oral anabolic steroid (methandrostenolone, dianabol CIBA) in children with muscular weakness and wasting. *Acta Paediatr* 1964;53(6):570–7. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1964.tb07269.x
19. Dowben R.M., Perlstein M.A. Muscular dystrophy treated with norethandrolone. *Arch Intern Med* 1961;107:245–51. DOI: 10.1001/archinte.1961.03620020095009
20. Rudman D., Chyatte S.B., Patterson J.H. et al. Metabolic effects of human growth hormone and of estrogens in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Invest* 1972;51(5):1118–24. DOI: 10.1172/JCI106904
21. Heckmatt J.Z., Heckmatt J.Z., Hyde S.A. et al. Therapeutic trial of isoxanone in duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1988;11(8):836–47. DOI: 10.1002/mus.880110807
22. Zavadenko N.N., Kamennykh L.N. Effect of sinestrol on the course of the myodystrophic process in progressive Duchenne muscular dystrophy. *Zh Nevropatol Psikiatr Im S S Korsakova* 1989;89(8):41–5.
23. Zatz M., Betti R.T.B., Levy J.A. Beggian duchenne muscular dystrophy in a patient with growth hormone deficiency. *Am J Med Genet* 1981;10(3):301–4. DOI: 10.1002/ajmg.1320240323
24. Fenichel G.M., Griggs R.C., Kissel J. et al. A randomized efficacy and safety trial of oxandrolone in the treatment of Duchenne dystrophy. *Neurology* 2001;56(8):1075–9. DOI: 10.1212/wnl.56.8.1075
25. Collipp P.J., Kelemen J., Chen S.Y. et al. Growth hormone inhibition causes increased selenium levels in Duchenne muscular dystrophy: A possible new approach to therapy. *J Med Genet* 1984;21(4):254–6. DOI: 10.1136/jmg.21.4.254
26. Coakley J.H., Moorcraft J., Hipkin L.J. et al. The effect of mazin-dol on growth hormone secretion in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51(12):1551–7. DOI: 10.1136/jnnp.51.12.1551
27. Tidball J.G., Wehling-Henricks M. Evolving therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy: Targeting downstream events. *Pediatr Res* 2004;56(6):831–41. DOI: 10.1203/01.PDR.0000145578.01985.D0
28. Spencer M.J., Mellgren R.L. Overexpression of a calpastatin transgene in mdx muscle reduces dystrophic pathology. *Hum Mol Genet* 2002;11(21):2645–55. DOI: 10.1093/hmg/11.21.2645
29. Kitauro T. How β 2-adrenergic agonists induce skeletal muscle hypertrophy? *J Phys Fit Sports Med* 2013;2(4):423–8. DOI: 10.7600/jpfs.2.423
30. Skura C.L., Fowler E.G., Wetzel G.T. et al. Albuterol increases lean body mass in ambulatory boys with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Neurology* 2008;70(2):137–43. DOI: 10.1212/01.WNL.0000287070.00149.a9
31. Fowler E.G., Graves M.C., Wetzel G.T., Spencer M.J. Pilot trial of albuterol in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology* 2004;62(6):1006–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000118530.71646.0f
32. Lavi E., Cohen A., Dor T. et al. Growth hormone therapy for children with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid induced short stature. *J Endocr Soc* 2021;5(Suppl 1):A715. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.1455
33. Rutter M.M., Collins J., Rose S.R. et al. Growth hormone treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid-induced growth failure. *Neuromuscul Disord* 2012;22(12):1046–56. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.07.009
34. Cittadini A., Comi L.I., Longobardi S. et al. A preliminary randomized study of growth hormone administration in Becker and Duchenne muscular dystrophies. *Eur Heart J* 2003;24(7):664–72. DOI: 10.1016/s0195-668x(02)00740-6
35. Frank G.R., Smith R.E. Effective growth hormone therapy in a growth hormone deficient patient with Duchenne muscular dystrophy without evidence of acceleration of the dystrophic process. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(2):211–4. DOI: 10.1515/jpem.2001.14.2.211
36. Shavlakadze T., White J., Hoh J.F.Y. et al. Targeted expression of insulin-like growth factor-1 reduces early myofiber necrosis in dystrophic mdx mice. *Mol Ther Elsevier* 2004;10(5):829–43. DOI: 10.1016/j.ymthe.2004.07.026
37. Rutter M.M., Wong B.L., Collins J.J. et al. Recombinant human insulin-like growth factor-1 therapy for 6 months improves growth but not motor function in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2020;61(5):623–31. DOI: 10.1002/mus.26846

38. Schuelke M., Wagner K.R., Stolz L.E. et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 2004;350(26):2682–8. DOI: 10.1056/NEJMoa040933
39. Wagner K.R., McPherron A.C., Winik N. et al. Loss of myostatin attenuates severity of muscular dystrophy in mdx mice. *Ann Neurol* 2002;52(6):832–6. DOI: 10.1002/ana.10385
40. Bogdanovich S., Krag T.O.B., Barton E.R. et al. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* 2002;420(6914):418–21. DOI: 10.1038/nature01154
41. Campbell C., McMillan H.J., Mah J.K. et al. Myostatin inhibitor ACE-031 treatment of ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy: Results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Muscle Nerve* 2017;55(4):458–64. DOI: 10.1002/mus.25268
42. Wagner K.R., Abdel-Hamid H.Z., Mah J.K. et al. Randomized phase 2 trial and open-label extension of domagrozumab in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2020;30(6):492–502. DOI: 10.1016/j.nmd.2020.05.002
43. Thomson W.H.S., Guest K.E. A trial of therapy by nucleosides and nucleotides in muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963;26(2):111–22. DOI: 10.1136/jnnp.26.2.111
44. Pearce J.M.S., Gubbay S.S., Hardy J. et al. Laevadosin in treatment of the duchenne type of muscular dystrophy: Preliminary results of a double-blind controlled trial. *Br Med J* 1964;2(5414):915–7. DOI: 10.1136/bmj.2.5414.915
45. Rybalka E., Timpani C.A., Stathi C.G. et al. Metabogenic and nutraceutical approaches to address energy dysregulation and skeletal muscle wasting in Duchenne muscular dystrophy. *Nutrients* 2015;7(12):9734–67. DOI: 10.3390/nu7125498
46. Thomson W.H.S., Smith I. X-linked recessive (Duchenne) muscular dystrophy (DMD) and purine metabolism: Effects of oral allopurinol and adenylate. *Metabolism* 1978;27(2):151–63. DOI: 10.1016/0026-0495(78)90161-0
47. Hellsten-Westling Y. Immunohistochemical localization of xanthine oxidase in human cardiac and skeletal muscle. *Histochemistry* 1993;100(3):215–22. DOI: 10.1007/BF00269094
48. Camiña F., Novo-Rodriguez M.I., Rodriguez-Segade S., Castro-Gago M. Purine and carnitine metabolism in muscle of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Chim Acta* 1995;243(2):151–64. DOI: 10.1016/0009-8981(95)06164-9
49. Thomson W.H., Smith I. Allopurinol in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1978;299(2):101.
50. Castro-Gago M., Lojo S., Novo I. et al. Effects of chronic allopurinol therapy on purine metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;147(1):152–7. DOI: 10.1016/S0006-291X(87)80100-6
51. De Bruyn C.H., Kulakowski S., van Bennekom C.A. et al. Purine Metabolism in Duchenne Muscular Dystrophy. *Purine Metabolism in Man-III: Clinical and Therapeutic Aspects*. Boston: Springer US, 1980. Pp. 177–182. DOI: 10.1007/978-1-4615-9140-5_29
52. Kulakowski S., Renoirte P., de Bruyn C.H. Dynamometric and biochemical observations in Duchenne patients receiving allopurinol. *Neuropediatrics* 1981;12(1):92–4.
53. Tamari H., Ohtani Y., Higashi A. et al. Xanthine oxidase inhibitor in Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev* 1982;4(2):137–43. DOI: 10.1016/S0387-7604(82)80007-7
54. Mendell J.R., Wiechers D.O. Lack of benefit of allopurinol in Duchenne dystrophy. *Muscle Nerve* 1979;2(1):53–6. DOI: 10.1002/mus.880020108
55. Doriguzzi C., Bertolotto A., Ganzit G.P. et al. Ineffectiveness of allopurinol in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1981;4(2):176–8. DOI: 10.1002/mus.880040216
56. Hunter J.R., Galloway J.R., Brooke M.M. et al. Effects of allopurinol in Duchenne's muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1983;40(5):294–9. DOI: 10.1001/archneur.1983.04050050062009
57. Griffiths R.D., Cady E.B., Edwards R.H., Wilkie D.R. Muscle energy metabolism in Duchenne dystrophy studied by ³¹P-NMR: Controlled trials show no effect of allopurinol or ribose. *Muscle Nerve* 1985;8(9):760–7. DOI: 10.1002/mus.880080904
58. Bertorini T.E., Palmieri G.M., Griffin J. et al. Chronic allopurinol and adenine therapy in Duchenne muscular dystrophy: Effects on muscle function, nucleotide degradation, and muscle ATP and ADP content. *Neurology* 1985;35(1):61–5. DOI: 10.1212/wnl.35.1.61
59. Bakouche P., Chaouat D., Nick J. Allopurinol not effective in muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1979;301(14):785. DOI: 10.1056/NEJM197910043011414
60. Stern L.M., Fewings J.D., Bretag A.H. et al. The progression of Duchenne muscular dystrophy: Clinical trial of allopurinol therapy. *Neurology* 1981;31(4):422–6. DOI: 10.1212/wnl.31.4.422
61. Petrillo S., Pelosi L., Piemonte F. et al. Oxidative stress in Duchenne muscular dystrophy: Focus on the NRF2 redox pathway. *Hum Mol Genet* 2017;26(14):2781–90. DOI: 10.1093/hmg/ddx173
62. Renjini R., Gayathri N., Nalini A. et al. Oxidative damage in muscular dystrophy correlates with the severity of the pathology: role of glutathione metabolism. *Neurochem Res* 2012;37(4):885–98. DOI: 10.1007/s11064-011-0683-z
63. Kelly-Worden M., Thomas E. Mitochondrial dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Open J Endocr Metab Dis* 2014;4(8):211–8. DOI: 10.4236/ojemd.2014.48020
64. Bodensteiner J.B., Engel A.G. Intracellular calcium accumulation in Duchenne dystrophy and other myopathies: A study of 567,000 muscle fibers in 114 biopsies. *Neurology* 1978;28(5):439. DOI: 10.1212/wnl.28.5.439
65. Brenman J.E., Chao D.S., Xia H. et al. Nitric oxide synthase complexed with dystrophin and absent from skeletal muscle sarcolemma in Duchenne muscular dystrophy. *Cell* 1995;82(5):743–52. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90471-9
66. Wink D.A., Cook J.A., Pacelli R. et al. Nitric oxide (NO) protects against cellular damage by reactive oxygen species. *Toxicol Lett* 1995;82–83:221–6. DOI: 10.1016/0378-4274(95)03557-5
67. Uberti F., Lattuada D., Morsanuto V. et al. Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative stress through the autophagic and survival pathways. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1367–74. DOI: 10.1210/jc.2013-2103
68. Sander M., Chavoshan B., Harris S.A. et al. Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(25):13818–23. DOI: 10.1073/pnas.250379497
69. Гремякова Т.А., Суслов В.М., Сакбаева Г.Е., Степанов А.А. Витамин D в профилактике и терапии коморбидных состояний при мышечной дистрофии Дюшенна. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна* 2021;2(1):38–50. DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-1-38-50
70. Gremlakova T.A., Souslov V.M., Sakbaeva G.E., Stepanov A.A. Vitamin D in the prevention and treatment of comorbid conditions in Duchenne muscular dystrophy. *Nevrologicheskiy zhurnal im. L.O. Badalyana = L.O. Badalyan Neurological Journal* 2021;2(1):38–50. (In Russ.). DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-1-38-50
71. Bhattacharyya S., Bhattacharyya K., Maitra A. Possible mechanisms of interaction between statins and vitamin D. *QJM Mon J Assoc Phys* 2012;105(5):487–91. DOI: 10.1093/qjmed/hcs001
72. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм* 2012;(2):33–42. DOI: 10.14341/omet2012233-42
73. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D and metabolism: facts, myths and prejudices. *Ozhirenie i metabolism = Obesity And Metabolism* 2012;(2):33–42. (In Russ.). DOI: 10.14341/omet2012233-42
74. Bianchi M.L., Morandi L., Andreucci E. et al. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. *Osteoporos Int* 2011;22(2):529–39. DOI: 10.1007/s00198-010-1275-5
75. Debruin D.A., Andreacchio N., Hanson E.D. et al. The effect of vitamin D supplementation on skeletal muscle in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Sports* 2019;7(5):96. DOI: 10.3390/sports7050096
76. Bian Q., McAdam L., Grynaps M. et al. Increased rates of vitamin D insufficiency in boys with Duchenne muscular dystrophy despite higher vitamin D₃ supplementation. *Glob Pediatr Health* 2019;6:2333794X19835661. DOI: 10.1177/2333794X19835661

75. Bessman S.P., Geiger P.J. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science* 1981;211(4481):448–52. DOI: 10.1126/science.6450446
76. Bessman S.P., Carpenter C.L. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Annu Rev Biochem* 1985;54:831–62. DOI: 10.1146/annurev.bi.54.070185.004151
77. Krzanowski J., Matschinsky F.M. Regulation of phosphofructokinase by phosphocreatine and phosphorylated glycolytic intermediates. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;34(6):816–23. DOI: 10.1016/0006-291x(69)90253-8
78. Willoughby D.S., Rosene J. Effects of oral creatine and resistance training on myosin heavy chain expression. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(10):1674–81. DOI: 10.1097/00005768-200110000-00010
79. Louis M., Lebacqz J., Poortmans J.R. et al. Beneficial effects of creatine supplementation in dystrophic patients. *Muscle Nerve* 2003;27(5):604–10. DOI: 10.1002/mus.10355
80. Walter M.C., Lochmüller H., Reilich P. et al. Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology* 2000;54(9):1848–50. DOI: 10.1212/wnl.54.9.1848
81. Tarnopolsky M.A., Mahoney D.J., Vajsaar J. et al. Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2004;62(10):1771–7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000125178.18862.9d
82. Banerjee B., Sharma U., Balasubramanian K. et al. Effect of creatine monohydrate in improving cellular energetics and muscle strength in ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients: A randomized, placebo-controlled 31P MRS study. *Magn Reson Imaging* 2010;28(5):698–707. DOI: 10.1016/j.mri.2010.03.008
83. Hankard R.G., Hammond D., Haymond M.W., Darmaun D. Oral glutamine slows down whole body protein breakdown in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Res* 1998;43(2):222–6. DOI: 10.1203/00006450-199802000-00011
84. Mok E., Eléouet-Da Violante C., Daubrosse C. et al. Oral glutamine and amino acid supplementation inhibit whole-body protein degradation in children with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Clin Nutr* 2006;83(4):823–8. DOI: 10.1093/ajcn/83.4.823
85. Escolar D.M., Buyse G., Henricson E. et al. CINRG randomized controlled trial of creatine and glutamine in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2005;58(1):151–5. DOI: 10.1002/ana.20523
86. Ключников С.О., Гнетнева Е.С. Убихинон (коэнзим Q₁₀): теория и клиническая практика. *Педиатрия* 2008;87(3):103–10. Klyuchnikov S.O., Gnetneva E.S. Ubiquinone (coenzyme Q₁₀): theory and clinical practice. *Pediatria = Pediatrics* 2008;87(3):103–10. (In Russ.)
87. Folkers K., Simonsen R. Two successful double-blind trials with coenzyme Q₁₀ (vitamin Q10) on muscular dystrophies and neurogenic atrophies. *Biochim Biophys Acta* 1995;1271(1):281–6. DOI: 10.1016/0925-4439(95)00040-b
88. Spurney C.F., Rocha C.T., Henricson E. et al. CINRG pilot trial of coenzyme Q₁₀ in steroid treated Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2011;44(2):174–8. DOI: 10.1002/mus.22047
89. Wang R.T., Silverstein Fadlon C.A., Ulm J.W. et al. Online self-report data for Duchenne muscular dystrophy confirms natural history and can be used to assess for therapeutic benefits. *PLoS Curr* 2014. DOI: 10.1371/currents.md.e1e8f2be7c949f9f8e1ec6fca1cc6ba
90. Hodges A., Sharman T. Corticosteroids. *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
91. Ericson-Neilsen W., Kaye A.D. Steroids: Pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J* 2014;14(2):203–7.
92. Siegel I.M., Miller J.E., Ray R.D. Failure of corticosteroid in the treatment of Duchenne (pseudo-hypertrophic) muscular dystrophy. Report of a clinically matched three year double-blind study. *IMJ Ill Med J* 1974;145(1):32, 33.
93. Angelini C., Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol* 2012;31(1):9–15.
94. Mendell J.R., Moxley R.T., Griggs R.C. et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1989;320(24):1592–7. DOI: 10.1056/NEJM198906153202405
95. Brooke M.H., Fenichel G.M., Griggs R.C. et al. Clinical investigation of Duchenne muscular dystrophy. Interesting results in a trial of prednisone. *Arch Neurol* 1987;44(8):812–7. DOI: 10.1001/archneur.1987.00520200016010
96. Fenichel G.M., Florence J.M., Pestronk A. et al. Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1991;41(12):1874–7. DOI: 10.1212/wnl.41.12.1874
97. Griggs R.C., Moxley R.T.3rd, Mendell J.R. et al. Duchenne dystrophy: Randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). *Neurology* 1993;43(3 Pt 1):520. DOI: 10.1212/wnl.43.3_part_1.520
98. Griggs R.C., Moxley R.T., Mendell J.R. et al. Prednisone in Duchenne dystrophy: A Randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Arch Neurol* 1991;48(4):383–8. DOI: 10.1001/archneur.1991.00530160047012
99. Angelini C., Pegoraro E., Turella E. et al. Deflazacort in Duchenne dystrophy: Study of long-term effect. *Muscle Nerve* 1994;17(4):386–91. DOI: 10.1002/mus.880170405
100. Shieh P.B., McIntosh J., Jin F. et al. Deflazacort versus prednisone/prednisolone for maintaining motor function and delaying loss of ambulation: A post HOC analysis from the ACT DMD trial. *Muscle Nerve* 2018;58(5):639–45. DOI: 10.1002/mus.26191
101. Biggar W.D., Skalsky A., McDonald C.M. Comparing deflazacort and prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2022;9(4):463–76. DOI: 10.3233/JND-210776
102. Parente L. Deflazacort: Therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017;18(1):1. DOI: 10.1186/s40360-016-0111-8
103. Bonifati M.D., Ruzza G., Bonometto P. et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2000;23(9):1344–7. DOI: 10.1002/1097-4598(200009)23:9<1344::aid-mus4>3.0.co;2-f
104. Angelini C. The role of corticosteroids in muscular dystrophy: A critical appraisal. *Muscle Nerve* 2007;36(4):424–35. DOI: 10.1002/mus.20812
105. Silversides C.K., Webb G.D., Harris V.A., Biggar D.W. Effects of deflazacort on left ventricular function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2003;91(6):769–72. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)03429-x
106. Koeks Z., Bladen C.L., Salgado D. et al. Clinical outcomes in Duchenne muscular dystrophy: A study of 5345 patients from the TREAT-NMD DMD Global Database. *J Neuromuscul Dis* 2017;4(4):293–306. DOI: 10.3233/JND-170280
107. Kissel J.T., Lynn D.J., Rammohan K.W. et al. Mononuclear cell analysis of muscle biopsies in prednisone- and azathioprine-treated Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1993;43(3 Pt 1):532. DOI: 10.1212/wnl.43.3_part_1.532
108. Kirschner J., Schessl J., Schara U. et al. Treatment of Duchenne muscular dystrophy with ciclosporin A: A randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Lancet Neurol* 2010;9(11):1053–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70196-4
109. Hoffman E.P., Riddle V., Siegler M.A. et al. Phase 1 trial of vamorolone, a first-in-class steroid, shows improvements in side effects via biomarkers bridged to clinical outcomes. *Steroids* 2018;134:43–52. DOI: 10.1016/j.steroids.2018.02.010
110. Hoffman E.P., Schwartz B.D., Mengle-Gaw L.J. et al. Vamorolone trial in Duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function. *Neurology* 2019;93(13):e1312–e1323. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008168
111. Klingler W., Jurkat-Rott K., Lehmann-Horn F., Schleip R. The role of fibrosis in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol* 2012;31(3):184–95.
112. Papich M.G. Penicillamine. *Saunders Handbook of Veterinary Drugs*. Elsevier, 2016. Pp. 612–613.
113. Roelofs R.I., de Arango G.S., Law P.K. et al. Treatment of Duchenne's muscular dystrophy with penicillamine: Results of a double-blind trial. *Arch Neurol* 1979;36(5):266–8. DOI: 10.1001/archneur.1979.00500410044005

114. Bradley W.G., Enomoto A., Gardner-Medwin D. A double-blind controlled trial of penicillamine therapy in Duchenne muscular dystrophy — interim comments. *Proc R Soc Med* 1977; 70(Suppl 3):94.
115. Fenichel G.M., Brooke M.H., Griggs R.C. et al. Clinical investigation in Duchenne muscular dystrophy: Penicillamine and vitamin E. *Muscle Nerve* 1988;11(11):1164–8. DOI: 10.1002/mus.880111110
116. Romanelli R.G., Caligiuri A., Carloni V. et al. Effect of pentoxifylline on the degradation of procollagen type I produced by human hepatic stellate cells in response to transforming growth factor-beta 1. *Br J Pharmacol* 1997;122(6):1047–54. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701484
117. Escolar D.M., Zimmerman A., Bertorini T. et al. Pentoxifylline as a rescue treatment for DMD. *Neurology* 2012;78(12):904–13. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824c46be
118. Lin P.-S., Chang H.-H., Yeh C.-Y. et al. Transforming growth factor beta 1 increases collagen content, and stimulates procollagen I and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production of dental pulp cells: Role of MEK/ERK and activin receptor-like kinase-5/Smad signaling. *J Formos Med Assoc* 2017;116(5):351–8. DOI: 10.1016/j.jfma.2016.07.014
119. Zimmerman A., Clemens P.R., Tesi-Rocha C. et al. Liquid formulation of pentoxifylline is a poorly tolerated treatment for Duchenne dystrophy. *Muscle Nerve* 2011;44(2):170–3. DOI: 10.1002/mus.22127
120. Morales M.G., Gutierrez J., Cabello-Verrugio C. et al. Reducing CTGF/CCN2 slows down mdx muscle dystrophy and improves cell therapy. *Hum Mol Genet* 2013;22(24):4938–51. DOI: 10.1093/hmg/ddt352
121. Connolly A.M., Zaidman C.M., Brandsema J.F. et al. Pamrevlumab, a fully human monoclonal antibody targeting connective tissue growth factor, for non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2023;10(4):685–99. DOI: 10.3233/JND-230019
122. García A.M., Goldemberg A.L., Fernández H. et al. Effect of chronic administration of verapamil in Duchenne muscular dystrophy. *Gen Pharmacol* 1990;21(6):939–42. DOI: 10.1016/0306-3623(90)90459-y
123. Emery A.E., Skinner R., Howden L.C., Matthews M.B. et al. Verapamil in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Lond Engl* 1982;1(8271):559. DOI: 10.1016/s0140-6736(82)92063-3
124. Phillips M.F., Quinlivan R. Calcium antagonists for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD004571. DOI: 10.1002/14651858.CD004571.pub2
125. Dick D.J., Gardner-Medwin D., Gates P.G. et al. A trial of flunarizine in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1986;9(4):349–54. DOI: 10.1002/mus.880090412
126. Moxley R.T.3rd, Brooke M.H., Fenichel G.M. et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy. VI. Double-blind controlled trial of nifedipine. *Muscle Nerve* 1987;10(1):22–33. DOI: 10.1002/mus.880100106
127. Pernice W., Beckmann R., Ketelsen U.P. et al. A double-blind placebo controlled trial of diltiazem in Duchenne dystrophy. *Klin Wochenschr* 1988;66(13):565–70. DOI: 10.1007/BF01720830
128. Bertorini T.E., Palmieri G.M., Griffin J.W. et al. Effect of chronic treatment with the calcium antagonist diltiazem in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1988;38(4):609–13. DOI: 10.1212/wnl.38.4.609
129. Patten B.M., Zeller R.S. Clinical trials of vasoactive and antiserotonin drugs in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Clin Res* 1983;15(4):164–6.
130. Victor R.G., Sweeney H.L., Finkel R. et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of tadalafil for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2017;89(17):1811–20. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004570

Вклад авторов

К.С. Кочергин-Никитский: изучение источников литературы, написание статьи;
 С.А. Смирнихина: разработка методологии, редактирование статьи;
 А.В. Лавров: написание статьи.

Authors' contributions

K.S. Kochergin-Nikitskiy: study of the literature sources, writing the article;
 S.A. Smirnikhina: development of methodology, editing the article;
 A.V. Lavrov: writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Кочергин-Никитский / K.S. Kochergin-Nikitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-0096-4542>
 С.А. Смирнихина / S.A. Smirnikhina: <https://orcid.org/0000-0002-1558-3048>
 А.В. Лавров / A.V. Lavrov: <https://orcid.org/0000-0003-4962-6947>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00482, <https://rscf.ru/project/23-15-00482/>.

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00482, <https://rscf.ru/project/23-15-00482/>.

Статья поступила: 04.12.2023. **Принята к публикации:** 30.01.2024.

Article submitted: 04.12.2023. **Accepted for publication:** 30.01.2024.