

Мышечная дистрофия, связанная с геном *DMD*, у женщин

Е.О. Воронцова, Е.В. Зинина, О.А. Щагина

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

Контакты: Екатерина Олеговна Воронцова vorontsova.eo@mail.ru

Дистрофинопатии – спектр X-сцепленных мышечных заболеваний, связанных с патогенными/вероятно патогенными вариантами в гене дистрофина (*DMD*). Как правило, заболевание развивается у лиц мужского пола, однако случаи проявления симптомов описаны и у женщин.

В обзоре представлены современные данные о проявлениях дистрофинопатий у женщин с патогенными вариантами в гене *DMD*, причины разной степени выраженности симптомов заболевания у женщин – носительниц патогенных/вероятно патогенных генетических вариантов. Обсуждается значимость поиска мутаций в гене *DMD* у женщин с симптомами мышечной дистрофии и исследования статуса носительства у родственников пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера.

Ключевые слова: дистрофинопатия, *DMD*, X-инактивация, кардиомиопатия, поясно-конечностная мышечная дистрофия, креатинфосфокиназа

Для цитирования: Воронцова Е.О., Зинина Е.В., Щагина О.А. Мышечная дистрофия, связанная с геном *DMD*, у женщин. Нервно-мышечные болезни 2024;14(3):81–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-81-89>

Muscular dystrophy associated with the *DMD* gene in women

E.O. Vorontsova, E.V. Zinina, O.A. Shchagina

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

Contacts: Ekaterina Olegovna Vorontsova vorontsova.eo@mail.ru

Dystrophinopathies are a spectrum of X-linked muscular disorders associated with pathogenic/likely pathogenic variants in the dystrophin gene (*DMD*). Typically, the condition develops in males, but cases of symptom manifestation have also been described in females.

The review presents contemporary data on the manifestations of dystrophinopathies in women with pathogenic variants in the *DMD* gene, discussing the reasons for the varying degrees of symptom expression in carrier women with pathogenic/likely pathogenic variants. It discusses the importance of mutation screening in the *DMD* gene for women presenting with muscular dystrophy symptoms and investigating carrier status in relatives of patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy.

Keywords: dystrophinopathy, *DMD*, X-inactivation, cardiomyopathy, limb-girdle muscular dystrophy, creatine phosphokinase

For citation: Vorontsova E.O., Zinina E.V., Shchagina O.A. Muscular dystrophy associated with the *DMD* gene in women. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2024;14(3):81–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-81-89>

Введение

Дистрофин-ассоциированные мышечные дистрофии включают спектр X-сцепленных мышечных заболеваний, которые связаны с патогенными или вероятно патогенными генетическими вариантами в гене

дистрофина (*DMD*) [1]. Ген *DMD* является крупнейшим из известных генов человека, >99 % этого гена представляют собой интронную последовательность. Он расположен на коротком плече X-хромосомы в локусе p21.2, геномный диапазон охватывает 2,22 млн пар

нуклеотидов, состоит из 79 экзонов, длина крупнейшей изоформы мРНК составляет 11 тыс. пар нуклеотидов [2]. В мышцах дистрофин связывает цитоскелетный F-актин с внеклеточным матриксом за счет своих N- и C-концевых доменов. Наиболее распространенные типы мутаций включают делеции, дупликации экзонов, нонсенс-мутации, к более редким относятся малые делеции и дупликации, инсерции и мутации сайта сплайсинга, в части случаев молекулярную причину известными методами выявить не удастся [3]. Исследования, в которых был проведен анализ спектра мутаций, показывают различия в соотношениях типов выявленных вариантов в когортах пациентов из разных стран. Согласно глобальной базе данных TREAT-NMD *DMD*, включающей самую большую когорту пациентов с подтвержденным диагнозом мышечной дистрофии Дюшенна (МДД)/мышечной дистрофии Беккера (МДБ), на 2013 г. доля выявленных делеций составила 68,5 %, дупликаций — 11 %, точечных мутаций — 20,6 % [4]. Частота делеций у российских пациентов оказалась меньше — 62 %, дупликации были выявлены в 14,5 %, точечные мутации — в 23,5 % случаев [5]. Большинство патогенных и вероятно патогенных вариантов гена *DMD* расположены в экзонах 45–55 (47 %) и 3–9 (7 %) [6, 7].

Генетические варианты в гене *DMD*, приводящие к трансляции нефункционального белка или к полному его отсутствию, как правило, обуславливают развитие симптомов МДД, в то время как генетические варианты, частично снижающие функционирование и/или количество продукта гена, приводят к МДБ [8]. Несмотря на то, что эти заболевания описаны как X-сцепленные рецессивные, симптомы могут проявляться не только у пациентов мужского пола; женщины — носительницы вариантов в гене *DMD* могут испытывать различные проблемы со здоровьем, включающие мышечную слабость, мышечные спазмы, непереносимость физических нагрузок, в более позднем возрасте — развитие кардиомиопатии. У некоторых женщин — носительниц мутаций в гене *DMD* не наблюдается никаких симптомов болезни, у других заболевание прогрессирует [9]. Частота проявления симптомов МДД/МДБ у носительниц мутаций в гене *DMD* оценивается в диапазоне от 2,5 до 17 % [10, 11]. Примерно 30 % случаев заболевания обусловлены мутациями *de novo*, в 70 % случаев генетические варианты наследуются от матерей, которые либо являются бессимптомными носителями, либо имеют симптомы от легкой мышечной слабости до более тяжелых клинических проявлений [9]. В очень редких случаях женщины могут иметь полный фенотип МДД [12].

Целью данной работы было обсуждение значимости и актуальности поиска мутаций в гене *DMD* у женщин с симптомами мышечной дистрофии и исследования статуса носительства у родственников пациентов с МДД/МДБ, а также обсуждение причин разной степени выраженности симптомов заболевания у женщин —

носительниц патогенных/вероятно патогенных генетических вариантов. Для получения наиболее актуальной информации по вопросу работы был проведен поиск в базах данных PubMed, ScienceDirect, Web of Science и исследованы статьи за последние 5 лет. Например, в базе PubMed были использованы следующие комбинации: (Muscular Dystrophies [Title/Abstract]) OR (Muscular Dystrophy [Title/Abstract]) OR (Duchenne Muscular Dystrophy [Title/Abstract]) OR (Becker Muscular Dystrophy [Title/Abstract]) AND (Female [Title/Abstract]). В итоге было найдено 133 статьи.

Вариабельность клинической картины дистрофинопатии у женщин

Женщины — носительницы патогенных или вероятно патогенных вариантов в гене *DMD* раньше считались неманифестирующими [13]. Однако в последнее время появляется информация о том, что мышечная ткань у носительниц вариантов может быть вовлечена в значительно более легкой форме или даже в той же степени, что и у мужчин, больных МДД/МДБ. Дистрофинопатия у женщин может проявляться поражением сердца (например, дилатационной кардиомиопатией или фиброзом миокарда) [14]. К другим проявлениям, описанным у женщин-носительниц, относят прогрессирующую дистрофию скелетной мускулатуры, проявляющуюся аномальной походкой, утомляемостью. У некоторых женщин-носительниц определяются повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови, сопутствующее мышечной патологии или изолированное, и когнитивные нарушения [15, 16]. В настоящее время из-за наличия разнообразных клинических проявлений у женщин предложено отказаться от термина «носитель МДД/МДБ», заменив его на «пациенты с дистрофинопатией», и в соответствии с этим лечить их, как и больных мужчин, а под термином «носитель варианта гена *DMD*» понимать тех женщин, у которых нет признаков и симптомов заболевания со стороны скелетной или сердечной мускулатуры при функциональной диагностике.

Патология скелетных мышц с проявлениями дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) среди женщин — носительниц вариантов в гене *DMD*, приводящих к МДД, встречается в 7,3–16,7 % случаев и в 0–13,3 % случаев у женщин с вариантами в гене дистрофина, приводящими к МДБ [17]. Но даже при отсутствии проявлений со стороны скелетных мышц распространенность ДКМП, симптомы которой обычно возникают только при выраженной дисфункции левого желудочка (ЛЖ), среди носительниц вариантов в гене *DMD* варьирует от 6 до 75 %, при этом частота ДКМП среди женщин в популяции составляет 0,36 % [18]. При проведении электрокардиографии (ЭКГ) нарушения выявляются у 18–61 % носительниц патогенных вариантов в гене *DMD* [19–21]. Согласно и классификации кардиомиопатий Всемирной организации здравоохранения/Международного общества и Федерации кардиологов,

ДКМП определяют как увеличение ЛЖ с поправкой на возраст и рост с общей дисфункцией ЛЖ или снижением фракции выброса <28 % [22]. Систолическая дисфункция ЛЖ описана у 40 % женщин с генетическими вариантами в гене *DMD*, приводящими к МДД, и у 6 % носительниц вариантов, приводящих к МДБ [16]. L. Grain и соавт. сообщили о 8 (14,2 %) случаях из 56, когда женщины с патологией дистрофина имели отклонения по данным эхокардиографии (эхоКГ), но при этом не имели мышечной слабости. Частота сердечной патологии у лиц с мутациями с потерей функции (loss of function, LoF) была выше по сравнению с пациентами с мутациями, соответствующими МДБ (табл. 1) [23]. У таких пациенток чаще наблюдались развитие гипертонии, одышки при физической нагрузке и боли в груди [18]. Кардиомиопатия возникала преимущественно в задней стенке ЛЖ, и было отмечено, что у носительниц старше 40 лет имелись более обширные поражения сердца, чем у более молодых женщин [24]. Острая сердечная недостаточность и неустойчивая желудочковая тахикардия зарегистрированы как первоначальные проявления в более взрослом возрасте [25]. Кроме того, у женщин с дистрофинопатией сообщается о гипертрабекуляции ЛЖ, что приводит к повышенному риску развития сердечной недостаточности, тромбоэмболии, желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [26].

S.M. Schade van Westrum и соавт. сообщили о развитии ДКМП у 9 (9 %) пациенток при продолжительном наблюдении в течение 7–10 лет, таким образом, суммарная частота развития кардиомиопатии в их ис-

следовании составила 11 %: 10 женщин с мутациями, характерными для МДД, и 1 женщина с мутациями, характерными для МДБ (10 и 1 % соответственно) [18]. Похожие результаты получены в исследованиях других авторов, где наблюдение за женщинами-носительницами проводилось в среднем в течение 5,2 года с ежегодной оценкой результатов ЭКГ и эхоКГ. Когорта включала 197 пациенток. Исследователи пришли к выводу о том, что распространенность нарушений со стороны сердца увеличивается с возрастом и прогрессирует от досимптоматической стадии, выявляемой при ЭКГ, до ДКМП в 7 % случаев (см. табл. 1) [20].

Эти наблюдения подтверждают необходимость 5-летнего кардиологического обследования функциональными методами, такими как ЭКГ и эхоКГ, у женщин-носительниц без ДКМП, поскольку, согласно рекомендациям Европейского нервно-мышечного центра (European Neuro Muscular Center, ENMC), для этой группы пациентов важны ранняя диагностика и лечение [27].

Безусловно, группа женщин с впервые выявленным снижением уровня дистрофина в биоптатах мышц, с патогенными/вероятно патогенными вариантами в гене *DMD* или женщины, являющиеся родственницами мужчин с подтвержденной МДД/МДБ, более тщательно обследованы по сравнению с остальным населением. Поэтому, возможно, значение частоты ДКМП среди населения, составляющее 0,36 %, является заниженным. Тем не менее не вызывает сомнения, что в группе женщин с мутациями в гене дистрофина патология сердца встречается существенно чаще.

Таблица 1. Частота встречаемости дилатационной кардиомиопатии среди женщин – носительниц вариантов в гене дистрофина

Table 1. The frequency of occurrence of dilated cardiomyopathy phenotype among female carriers with variants in the dystrophin gene

Исследование Study	Всего женщин- носительниц Female carriers in total	Пациентки с мутациями, характерными для мышечной дистрофии Дюшенна Patients with mutations typical of Duchenne muscular dystrophy		Пациентки с мутациями, характерными для мышечной дистрофии Беккера (мутации без сдвига рамки считывания) Patients with mutations typical of Becker muscular dystrophy (in-frame)		Всего случаев ДКМП, n (%) Total cases of DCM, n (%)
		Всего, n Total, n	ДКМП, n DCM, n	Всего, n Total, n	ДКМП, n DCM, n	
L. Grain et al. [23]	56	29	12	11	4	16 (28,0)
S.M. Schade van Westrum et al. [18]	99	50	10	38	1	11 (11,0)
L. Politano et al. [20]	197	92	60	27	18	78 (39,0)
<i>Всего</i> Total	352	171	82	76	23	105 (30,0)

Примечание. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия.

Note. DCM – dilated cardiomyopathy.

В настоящее время признано, что позднее начало терапии или чрезмерно осторожное применение кардиопротекторных препаратов у детей с дистрофинопатией приводит к утрате возможностей смягчения осложнений заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы, которые впоследствии не могут быть компенсированы даже оптимизированным кардиологическим лечением в более позднем взрослом возрасте [28]. Базовое кардиологическое обследование, включающее ЭКГ в 12 отведениях и эхоКГ, рекомендуется регулярно проводить после подтверждения носительства заболевания молекулярно-генетическими методами. Результаты этой первоначальной оценки служат основой для принятия решений относительно мониторингирования состояния пациента [28].

Имеются данные о применении аталурена у женщин с дистрофинопатией с нонсенс-вариантами в гене *DMD*. В исследованиях отмечено, что у таких женщин наблюдаются увеличение мышечной силы, улучшение двигательных навыков, восстановление способности ходьбы без поддержки, но в то же время часть пациенток со временем полностью утрачивают способность ходить [29, 30]. Для более точной оценки необходимо проводить больше исследований, оценивающих влияние патогенетической терапии МДД/МДБ у манифестирующих женщин-носительниц, однако уже сейчас исследования показывают, что женщинам с клинической картиной дистрофинопатии необходимо использовать те же терапевтические подходы, что и у мужчин с МДД/МДБ.

Таким образом, генетическое тестирование бессимптомных матерей и других родственников, являющихся потенциальными носительницами патогенных/вероятно патогенных вариантов в гене дистрофина, так же важно, как и обнаружение генетических вариантов у лиц мужского пола с МДД/МДБ, поскольку необходимо выявить тех пациенток, симптомы дистрофинопатии у которых могут начать прогрессировать во взрослом возрасте, для своевременного направления их на диагностику и начала ранней терапии сердечных осложнений [31, 32]. Обследование женщин должно включать электронейромиографию, ЭКГ, эхоКГ, оценку когнитивных функций и определение активности КФК крови [28].

Ген *DMD* как причина поясно-конечностной мышечной дистрофии у женщин

У некоторых пациенток с диагнозом поясно-конечностной мышечной дистрофии (ПКМД) при исследовании биоптатов мышц методами иммуофлуоресценции и иммуноблоттинга обнаруживается низкая экспрессия белка дистрофина, что позволяет предположить диагноз МДД/МДБ и отправить пациентку на молекулярно-генетическую диагностику. Е. Arikawa и соавт. провели исследование, где было показано, что после анализа содержания дистрофина в мышцах

методами иммуофлуоресценции и иммуноблоттинга части пациентов мужского и женского пола был установлен более точный диагноз, который предполагает МДД/МДБ [33]. С.С. Richards и соавт. описали семейный случай МДД: одной из монозиготных близнецов был установлен диагноз ПКМД, однако уровень КФК и данные биопсии мышц соответствовали МДД. В результате исследования гена *DMD* у обеих близнецов и матери была обнаружена делеция 47–52-го экзона гена в гетерозиготном состоянии (табл. 2). Наличие симптомов мышечной дистрофии у одной из близнецов исследователи объяснили неравной лайонизацией [34]. Следовательно, при наличии клинической картины мышечной дистрофии даже при отсутствии родственников с МДД/МДБ нельзя исключать этот диагноз, и необходимо провести исследование, включающее ген дистрофина.

S. Mercier и соавт., R. Пара и соавт. в своих исследованиях описали девочек с дистрофинопатией, которые имели либо семейную историю заболевания, либо проявления мышечной дистрофии, возраст на момент установления диагноза варьировал от 1 до 22 лет. Все пациентки были обследованы на носительство мутаций в гене *DMD* с использованием метода мультиплексной амплификации лигированных зондов (делеции/дупликации) или секвенирования по Сэнгеру, в результате обнаружены делеции, дупликации и точечные варианты. Из клинических проявлений у пациенток были отмечены мышечные симптомы: задержка начала ходьбы, нарушение походки, мышечная слабость и повышение уровня КФК [15, 16, 35]. Исследователи у 59,2 % женщин выявили неравновесную X-инактивацию — была инактивирована X-хромосома без мутации в гене *DMD*, что могло играть значительную роль в развитии симптомов заболевания. В остальных случаях наблюдалась равновесная X-инактивация [16]. Было отмечено, что женщины с умеренным/тяжелым поражением мышц демонстрируют умеренно или крайне смещенную X-инактивацию, особенно при ранней манифестации заболевания. У женщин с более легкими клиническими симптомами наблюдается сбалансированная X-инактивация [36]. В исследовании R. Пара и соавт. у 7 пациенток наблюдались симптомы заболевания, такие как слабость конечностей, нарушение походки или непереносимость физических упражнений, дегенеративное изменение мышечных волокон, выявленное при биопсии мышц, у других 8 пациенток стойкое повышение уровня КФК было обнаружено случайно. Повышение уровня КФК варьировало в пределах от 392 до 13 000 Ед/л, не зависело от типа мутации и наблюдалось как у пациенток без выраженных клинических проявлений, так и у симптоматических носительниц мутаций в гене *DMD*. Однако при наблюдении в течение 1–11 лет пациенток с гиперКФКемией без видимых клинических проявлений мышечные симптомы заболевания также появились: наблюдались очень легкая мышечная слабость,

сколиоз, гипертрофия икроножных мышц и лордоз во время ходьбы [35]. В большинстве случаев молекулярная причина болезни у пациенток была установлена с использованием таргетного исследования гена дистрофина. Таким образом, вероятность наличия других форм ПКМД у этих женщин также не исключается. Однако симптомы заболевания во всех случаях были специфичны для МДД/МДБ, часть женщин имели семейную историю заболевания, во многих случаях проведенные исследования подтверждали дегенерацию мышечных волокон и отсутствие дистрофина на белковом уровне. Результаты исследований показывают значимость мониторинга уровня КФК в крови женщин, имеющих патогенные варианты в гене *DMD*, поскольку повышение уровня КФК является ранним предиктором прогрессирования симптомов дистрофинопатии.

Таким образом, для уточнения диагноза при наличии симптомов мышечной дистрофии у женщин важно проведение молекулярно-генетического тестирования, включающего исследования гена *DMD*, даже при отсутствии семейного анамнеза заболевания.

Возможные генетические причины, объясняющие развитие дистрофинопатии у женщин

К механизмам, приводящим к развитию МДД и МДБ у женщин, относят синдром Тернера (кариотип 45,X) [37], несбалансированную инактивацию X-хромосомы, смещенную в пользу хромосомы без мутации в гене *DMD* [38], сбалансированную X-аутосомную транслокацию с участием региона Xp21 [39, 40], однородительскую дисомию X-хромосомы [41], изохромосому Xq [42], мутации в обеих X-хромосомах, в 2 аллелях гена *DMD* [43], одновременное возникновение мутаций как в гене дистрофина, так и в генах рецепторов андрогенов (46,XY) [44].

Ранее считалось, что наличие клинических проявлений у женщин — носительниц 1 патогенного/вероятно патогенного генетического варианта в гене *DMD* напрямую зависит от степени инактивации X-хромосомы с мутацией: если инактивирована X-хромосома без мутации в гене *DMD*, женщина будет иметь клинические проявления, и, наоборот, при смещении инактивации в пользу хромосомы с патогенным/вероятно патогенным генетическим вариантом женщина будет бессимптомным носителем [34, 45, 46]. При выявлении сбалансированной X-инактивации оценить прогноз заболевания являлось трудной задачей. В то же время D.R. Sumita и соавт. было проведено исследование несбалансированной X-инактивации в группе женщин, имеющих вариант в гене *DMD*, по сравнению с женщинами в контрольной группе и показано присутствие асимметричной инактивации X-хромосомы в обеих группах, причем примерно на одинаковом уровне (19 и 24 % соответственно) [47]. Это свидетельствует

о том, что несбалансированная X-инактивация, определенная в периферической крови женщин, не единственный фактор проявления симптомов у женщин, а возможно, вообще не оказывает влияния на проявление симптомов [10, 16, 47].

Стоит учитывать, что чаще всего для анализа доступна кровь пациента, в то время как анализ биоптата мышц у лиц с дистрофинопатией является более информативным. Существуют данные, которые подтверждают значительную статистическую корреляцию степени X-инактивации в периферической крови с другими тканями, например мышцами; и в то же время получены результаты, показывающие разный уровень X-инактивации в разных тканях, даже имеющих одинаковое эмбриональное происхождение [48–50]. Отсутствие четкой корреляции между фенотипом и паттерном X-инактивации, обнаруженным в периферической крови, можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, предположение о том, что статус метилирования локуса андрогенного рецептора (Xq12), на основании которого проводится оценка инактивации X-хромосомы, отражает статус метилирования локуса *DMD* (Xp21.1) на X-хромосомах мышечной ткани, может быть неверным. Во-вторых, паттерн инактивации X-хромосомы, установленный по ДНК лимфоцитов периферической крови, может не отражать паттерн X-инактивации в мышцах у всех пациентов. В-третьих, значительный вклад в развитие клинической картины дистрофинопатии может вносить ранняя клональная экспансия асимметричной популяции клеток-предшественников с другим значением X-инактивации. И, в-четвертых, поскольку миоциты поперечнополосатой скелетной мускулатуры представляют собой многоядерные клетки, функциональность клеток может зависеть от процентного соотношения инактивации X-хромосомы сразу в нескольких ядрах [10]. Поэтому судить о степени зависимости клинических проявлений МДД/МДБ от паттерна инактивации X-хромосомы можно лишь при исследовании мышечной ткани женщин с дистрофинопатией.

Заключение

Таким образом, проведение молекулярно-генетического исследования и выявление мутации в гене дистрофина у женщин, имеющих родственников с МДД/МДБ, или у пациенток с симптомами ПКМД необходимо для ранней профилактики возможных симптомов заболевания.

По данным литературы, к наиболее распространенной патологии у женщин с дистрофинопатией относят ДКМП, частота которой может достигать 75 % у женщин с патогенными/вероятно патогенными вариантами в гене *DMD*. Значимым методом диагностики является базовое кардиологическое обследование, включающее ЭКГ и эхоКГ, по индивидуальным рекомендациям, оценивающие степень вовлеченности миокарда ЛЖ.

Таблица 2. Клиническая картина, характерная для женщин с дистрофинопатией
Table 2. The clinical profile characteristic of women with dystrophinopathy

Исследование Study	Возраст женщины, лет (возраст манифестации, лет) Woman's age, years (age of manifestation, years)	Основные симптомы Main symptoms	Уровень КФК, Ед/л CK level, U/l	X-инактивация X-inactivation	Мутация в DMD Mutation in DMD	Семейный анамнез Family history
A. Tunteeratum et al. [25]	69 (30)	Слабость проксимальных мышц, ортопноэ, одышка, миалгия после физических нагрузок, трудности при вставании со стула, трудности подъема по лестнице Proximal muscle weakness, orthopnea, shortness of breath, myalgia after physical exertion, difficulty rising from the sitting position, difficulty climbing stairs	937 (6652)	Не проводилось Not carried out	Гетерозиготная дупликация 1–6-го экзонов Heterozygous duplication of exons 1–6	Двое сыновей страдали мышечным заболеванием и умерли от дыхательной недостаточности в 22 и 29 лет Two sons suffered from a muscular disease and died from respiratory failure at the ages of 22 and 29
C.S. Richards et al. [34]	19 (с рождения) 19 (from birth)	Гипотония, задержка моторного развития с прогрессирующей мышечной слабостью в проксимальных отделах рук и ног, частые падения, крыловидные лопатки Hypotonia, delayed motor development with progressive muscle weakness in the proximal arms and legs, frequent falls, winged scapulae	В 42–92 раза выше нормы 42–92 times higher than normal	Активна хромосома с мутацией The chromosome with the mutation is active	Гетерозиготная делеция 47–52-го экзонов Heterozygous deletion of exons 47–52	Был установлен диагноз ПКМД, мутации выявлены у сестры и матери в гетерозиготном состоянии A diagnosis of LGMD was made; mutations were identified in the sister and mother in a heterozygous state
R. Papa et al. [35]	17 (3)	Гипотония, псевдогипертрофия икроножных мышц, сколиоз, дефицит внимания, дегенеративное повреждение мышечных волокон, выявленное при биопсии мышц Hypotonia, pseudohypertrophy of the gastrocnemius muscles, scoliosis, attention deficit disorder, and degenerative muscle fiber damage were identified by muscle biopsy	1062	Не проводилось Not carried out	Гетерозиготный точечный нонсенс-вариант с.10171C>T (p.R339IX) в экзоне 70 Heterozygous nonsense variant c.10171C>T (p.R339IX) in exon 70	Нет данных No data
	5 (1)	Псевдогипертрофия икроножных мышц, лордоз, поведенческие проблемы, дегенеративное повреждение мышечных волокон, выявленное при биопсии мышц Pseudohypertrophy of the gastrocnemius muscles, lordosis, behavioral problems, and degenerative muscle fiber damage were identified by muscle biopsy	8940	Не проводилось Not carried out	Гетерозиготная делеция экзона 8 Heterozygous deletion of exon 8	Аналогичная делеция у матери, которая является бессимптомной носительницей A similar deletion in the mother's genome, she is an asymptomatic carrier

Окончание табл. 2
End of table 2

Исследование Study	Возраст женщины, лет (возраст манифестации, лет) Woman's age, years (age of manifestation, years)	Основные симптомы Main symptoms	Уровень КФК, Ед/л CK level, U/l	X-инактивация X-inactivation	Мутация в DMD Mutation in DMD	Семейный анамнез Family history
S. Mercier et al. [15]	5 (2)	Проксимальная мышечная слабость, миалгия, дистрофия, псевдогипертрофия икроножных мышц Proximal muscle weakness, myalgia, dystrophy, pseudohypertrophy of the gastrocnemius muscles	4671	50/50 %	Гетерозиготный точечный нонсенс-вариант (экзон 66): c.9568C>T, (p.Arg3190X) Heterozygous nonsense variant (exon 66): c.9568C>T, (p.Arg3190X)	Родственники с МДД Relatives with DMD
	20 (с рождения) 20 (from birth)	Проксимальная мышечная слабость верхних и нижних конечностей, псевдогипертрофия икроножных мышц, инвалидизация, потеря навыков самообслуживания Proximal muscle weakness of the upper and lower extremities, pseudohypertrophy of the gastrocnemius muscles, disability, loss of self-care skills	1827	100 % активация хромосомы с мутацией/0 % нормальная хромосома 100 % activation of chromosome with mutation/0 % normal chromosome	Гетерозиготная делеция экзона 44 Heterozygous deletion of exon 44	Родственники с МДД Relatives with DMD

Примечание. КФК — креатинфосфокиназа; ПКМД — поясно-конечностная мышечная дистрофия; МДД — миодистрофия Дюшенна.
Note. CK — creatine phosphokinase; LGMD — limb-girdle muscular dystrophy; DMD — Duchenne muscular dystrophy.

Сохранение сердечной функции является важным условием для большей продолжительности жизни у женщин с МДД. Помимо сердечной патологии, у них также наблюдаются симптомы со стороны скелетной мускулатуры: нарушение походки, мышечная слабость.

Биохимическим маркером поражения мышечной ткани является повышение уровня КФК в крови. Наблюдение за динамикой этого показателя у женщин с вариантами в гене *DMD* является важным прогностическим признаком.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Salari N., Fatahi B., Valipour E. et al. Global prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2022;17:96. DOI: 10.1186/s13018-022-02996-8
- Keegan N.P. Pseudoecons of the *DMD* gene. *J Neuromuscul Dis* 2020;7(2):77–95. DOI: 10.3233/JND-190431
- Magri F., Govoni A., D'Angelo M.G. et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *J Neurol* 2011;258(9):1610–23. DOI: 10.1007/s00415-011-5979-z
- Bladen C.L., Salgado D., Monges 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
- Зинина Е.В., Булах М.В., Рыжкова О.П. и др. Изменение спектра выявленных мутаций в гене *DMD* в зависимости от методических возможностей лаборатории. *Нервно-мышечные болезни* 2023;13(1):33–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43
- Zinina E.V., Bulakh M.V., Ryzhkova O.P. et al. Change in the spectrum of detected mutations in the *DMD* gene depending on the methodological capabilities of the laboratory. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(1):33–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43
- Nakamura A., Shiba N., Miyazaki D. et al. Comparison of the phenotypes of patients harboring in-frame deletions starting at exon 45 in the Duchenne muscular dystrophy gene indicates potential for the development of exon skipping therapy. *J Hum Genet* 2017;62(4):459–63. DOI: 10.1038/jhg.2016.152
- Nakamura A., Fueki N., Shiba N. et al. Deletion of exons 3–9 encompassing a mutational hot spot in the *DMD* gene presents an asymptomatic phenotype, indicating a target region for multiexon skipping therapy. *J Hum Genet* 2016;61(7):663–7. DOI: 10.1038/jhg.2016.28
- Torella A., Zanolio M., Zeuli R. et al. The position of nonsense mutations can predict the phenotype severity: A survey on the *DMD* gene. *PLoS One* 2020;15(8):e0237803. DOI: 10.1371/journal.pone.0237803
- Gruber D., Lloyd-Puryear M., Armstrong N. et al. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy-early detection and diagnostic algorithm for female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2022;190(2):197–205. DOI: 10.1002/ajmg.c.32000
- Soltanzadeh P., Friez M.J., Dunn D. et al. Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of *DMD* mutations. *Neuromuscul Disord* 2010;20(8):499–504. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.05.010
- Heide S., Afenjar A., Ederly P. et al. Xp21 deletion in female patients with intellectual disability: Two new cases and a review of the literature. *Eur J Med Genet* 2015;58(6–7):341–5. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.04.003
- Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
- Demos J., Dreyfus J.C., Schapira F. et al. Biological anomalies in the apparently healthy transmitters of muscular dystrophy. *Rev Can Biol* 1962;21:587–97.
- Masárová L., Panovský R., Pešl M. et al. Correction: Myocardial native T1 mapping and extracellular volume quantification in asymptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy gene mutations. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):331. DOI: 10.1186/s13023-023-02922-z
- Mercier S., Toutain A., Toussaint A. et al. Genetic and clinical specificity of 26 symptomatic carriers for dystrophinopathies at pediatric age. *Eur J Hum Genet* 2013;21(8):855–63. DOI: 10.1038/ejhg.2012.269
- Ishizaki M., Kobayashi M., Adachi K. et al. Female dystrophinopathy: Review of current literature. *Neuromuscul Disord* 2018;28(7):572–81. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.04.005
- Hoogerwaard E.M., Bakker E., Ippel P.F. et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in the Netherlands: A cohort study. *Lancet* 1999;353(9170):2116–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)10028-4
- Schade van Westrum S.M., Hoogerwaard E.M., Dekker L. et al. Cardiac abnormalities in a follow-up study on carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology* 2011;77(1):62–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318221ad14
- Codd M.B., Sugrue D.D., Gersh B.J. et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984. *Circulation* 1989;80(3):564–72. DOI: 10.1161/01.cir.80.3.564
- Politano L., Nigro V., Nigro G. et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA* 1996;275(17):1335–8.
- Mccaffrey T., Guglieri M., Murphy A.P. et al. Cardiac involvement in female carriers of Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2017;55(6):810–8. DOI: 10.1002/mus.25445
- Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93(5):841–2. DOI: 10.1161/01.cir.93.5.841
- Grain L., Cortina-Borja M., Forfar C. et al. Cardiac abnormalities and skeletal muscle weakness in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies and controls. *Neuromuscul Disord* 2001;11(2):186–91. DOI: 10.1016/s0960-8966(00)00185-1
- Walcher T., Steinbach P., Spiess J. et al. Detection of long-term progression of myocardial fibrosis in Duchenne muscular dystrophy in an affected family: A cardiovascular magnetic resonance study. *Eur J Radiol* 2011;80(1):115–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.07.005
- Tunteeratum A., Witoonpanich R., Phudhichareonrat S. et al. Congestive heart failure with rhabdomyolysis and acute renal failure in a manifesting female carrier of Duchenne muscular dystrophy with duplication of dystrophin gene. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;11(1):49–53. DOI: 10.1097/CND.0b013e3181adcd47
- Finsterer J., Stollberger C. Muscle, cardiac, and cerebral manifestations in female carriers of dystrophin variants. *J Neurol Sci* 2018;388:107, 108. DOI: 10.1016/j.jns.2018.03.015
- Bushby K., Muntoni F., Bourke J.P. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003;13(2):166–72. DOI: 10.1016/s0960-8966(02)00213-4
- Bourke J., Turner C., Bradlow W. et al. Cardiac care of children with dystrophinopathy and females carrying *DMD*-gene variations.

- Open Heart 2022;9(2):e001977.
DOI: 10.1136/openhrt-2022-001977
29. Dori A., Scutifero M., Passamano L. et al. Treatment with ataluren of four symptomatic nmDMD carriers. A pilot study. *Acta Myol* 2024 43(1):8–15. DOI: 10.36185/2532-1900-398
 30. D'Ambrosio P., Orsini C., Nigro V. et al. 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.
 31. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: Respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018;17(4):347–61.
DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5
 32. Quak Z.X., Tan S.M.L., Tan K.B. et al. A manifesting female carrier of Duchenne muscular dystrophy: Importance of genetics for the dystrophinopathies. *Singapore Med J* 2023;64(1):81–7.
DOI: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2021-356
 33. Arikawa E., Hoffman E.P., Kaido M. et al. The frequency of patients with dystrophin abnormalities in a limb-girdle patient population. *Neurology* 1991;41(9):1491–6.
DOI: 10.1212/wnl.41.9.1491
 34. Richards C.S., Watkins S.C., Hoffman E.P. et al. Skewed X inactivation in a female MZ twin results in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 1990;46(4):672–81.
 35. Papa R., Madia F., Bartolomeo D. et al. Genetic and early clinical manifestations of females heterozygous for Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 2016;55:58–63.
DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.11.004
 36. Viggiano E., Ergoli M., Picillo E. et al. Determining the role of skewed X-chromosome inactivation in developing muscle symptoms in carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Genet* 2016;135(7):685–98. DOI: 10.1007/s00439-016-1666-6
 37. Chelly J., Marlhens F., Le Marec B. et al. *De novo* DNA microdeletion in a girl with Turner syndrome and Duchenne muscular dystrophy. *Hum Genet* 1986;74(2):193–6.
DOI: 10.1007/BF00282093
 38. Tanner S.M., Orstavik K.H., Kristiansen M. et al. Skewed X-inactivation in a manifesting carrier of X-linked myotubular myopathy and in her non-manifesting carrier mother. *Hum Genet* 1999;104(3):249–53. DOI: 10.1007/s004390050943
 39. Verellen-Dumoulin C., Freund M., De Meyer R. et al. Expression of an X-linked muscular dystrophy in a female due to translocation involving Xp21 and non-random inactivation of the normal X chromosome. *Hum Genet* 1984;67(1):115–9.
DOI: 10.1007/BF00270570
 40. Pluta N., von Moers A., Pechmann A. et al. Whole-genome sequencing identified new structural variations in the *DMD* gene that cause Duchenne muscular dystrophy in two girls. *Int J Mol Sci* 2023;24(17):13567. DOI: 10.3390/ijms241713567
 41. Quan F., Janas J., Toth-Fejel S. et al. Uniparental disomy of the entire X chromosome in a female with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 1997;60(1):160–5.
 42. Ou Z., Li S., Li Q. et al. Duchenne muscular dystrophy in a female patient with a karyotype of 46,X,i(X)(q10). *Tohoku J Exp Med* 2010;222(2):149–53. DOI: 10.1620/tjem.222.149
 43. Fujii K., Minami N., Hayashi Y. et al. Homozygous female Becker muscular dystrophy. *Am J Med Genet A* 2009;149A(5):1052–5.
DOI: 10.1002/ajmg.a.32808
 44. Katayama Y., Tran V.K., Hoan N.T. et al. Co-occurrence of mutations in both dystrophin- and androgen-receptor genes is a novel cause of female Duchenne muscular dystrophy. *Hum Genet* 2006;119(5):516–9. DOI: 10.1007/s00439-006-0159-4
 45. Tihy F., Vogt N., Recan D. et al. Skewed inactivation of an X chromosome deleted at the dystrophin gene in an asymptomatic mother and her affected daughter. *Hum Genet* 1994;93(5):563–7. DOI: 10.1007/BF00202824
 46. Giliberto F., Radic C.P., Luce L. et al. Symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD): Genetic and clinical characterization. *J Neurol Sci* 2014;336(1–2):36–41.
DOI: 10.1016/j.jns.2013.09.036
 47. Sumita D.R., Vainzof M., Campiottio S. et al. Absence of correlation between skewed X inactivation in blood and serum creatine-kinase levels in Duchenne/Becker female carriers. *Am J Med Genet* 1998;80(4):356–61.
 48. Azofeifa J., Voit T., Hübner C. et al. X-chromosome methylation in manifesting and healthy carriers of dystrophinopathies: Concordance of activation ratios among first degree female relatives and skewed inactivation as cause of the affected phenotypes. *Hum Genet* 1995;96(2):167–76. DOI: 10.1007/BF00207374
 49. Bittel D.C., Theodoro M.F., Kibiryeva N. et al. Comparison of X-chromosome inactivation patterns in multiple tissues from human females. *J Med Genet* 2008;45(5):309–13.
DOI: 10.1136/jmg.2007.055244
 50. Matthews P.M., Benjamin D., Van Bakel I. et al. Muscle X-inactivation patterns and dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy carriers. *Neuromuscul Disord* 1995;5(3):209–20.
DOI: 10.1016/0960-8966(94)00057-g

Вклад авторов

Е.О. Воронцова: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи, дизайн таблиц;

Е.В. Зинина: обсуждение актуальности темы, обзор публикаций по теме статьи;

О.А. Шагина: формирование направления исследования, редактирование статьи.

Authors' contributions

Е.О. Vorontsova: review of publications on the topic of the article, writing the article, design of tables;

Е.В. Zinina: discussion of the relevance of the topic, review of publications on the topic of the article;

О.А. Shchagina: formation of the research direction, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.О. Воронцова / E.O. Vorontsova: <https://orcid.org/0000-0003-2291-6485>

Е.В. Зинина / E.V. Zinina: <https://orcid.org/0000-0001-5017-7996>

О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 28.06.2024. **Принята к публикации:** 26.07.2024. **Опубликована онлайн:** 23.09.2024.

Article submitted: 28.06.2024. **Accepted for publication:** 26.07.2024. **Published online:** 23.09.2024.