

Л.Г. Кирилова, М.Е. Бубряк, О.О. Мірошников,
О.О. Юзва, О.В. Бергела, О.Л. Яворська

Прогресуюча м'язова дистрофія Дюшена: проблеми диференційної діагностики та лікування

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 106-111; doi 10.15574/PP.2020.81.106

For citation: Kirillova LG, Bubryak ME, Miroshnikov AA, Yuzva AA. (2020). Duchenne muscular dystrophy: problems of differential diagnosis and treatment. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 106-111. doi 10.15574/PP.2020.81.106

У роботі наведено огляд сучасних даних літератури стосовно прогресуючої м'язової дистрофії Дюшена, пов'язаної з мутаціями гена DMD. Одним із ранніх симптомів захворювання є підвищення рівня трансаміназ, у зв'язку з чим пацієнтів спрямовують до гастроентерологів. Тому важливим є визначення рівня креатинкінази у крові усіх хлопчиків із нез'ясованим підвищенням рівня трансаміназ. Метою цієї статті є поліпшення обізнаності широкого кола фахівців різних спеціальностей щодо прогресуючої м'язової дистрофії Дюшена — захворювання, що потребує своєчасної діагностики та раннього початку лікування. Систематизовано сучасні уявлення про етіологію, патогенез, клініко-діагностичну характеристику та напрями лікування зазначеного захворювання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: м'язова дистрофія Дюшена, дистрофін, прийом Говерса, аталурен, орфанні захворювання.

Duchenne muscular dystrophy: problems of differential diagnosis and treatment

L.G. Kirillova, M.E. Bubryak, A.A. Miroshnikov, A.A. Yuzva, O.V. Bergela, O.L. Jaworska

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

The article presents a review of current literature data relating to Duchenne muscular dystrophy associated with DMD gene mutations. One of the early symptoms of DMD is an increased level of transaminases, which leads to the referral of patients to gastroenterologist. Therefore, it is important to determine the creatin kinase blood level in all boys with an unknown increased blood level of transaminases. The purpose of this article is to improve the awareness of a wide range of specialists about Duchenne muscular dystrophy — a disease that requires early diagnosis and treatment.

Based on analysis of various literature sources, modern views on etiology, pathogenesis, clinical-diagnostically characteristic and therapeutic approaches to Duchenne muscular dystrophy were generalized and systematically examined.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, dystrophin, Govers symptome, ataluren, orphan diseases.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшена: проблемы дифференциальной диагностики и лечения

Л.Г. Кириллова, М.Э. Бубряк, А.А. Мирошников, А.А. Юзва, О.В. Бергела, О.Л. Яворская

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

В работе представлен обзор современных данных литературы о прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшена, связанной с мутациями гена DMD. Одним из ранних симптомов заболевания является повышение уровня трансаміназ, в связи с чем пациентов направляют к гастроэнтерологам. Поэтому важным является определение уровня креатинкиназы в крови всех мальчиков с невыясненным повышением уровня трансаміназ в крови. Целью данной статьи является улучшение осведомленности широкого круга специалистов различных специальностей в плане прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшена — заболевания, требующего своевременной диагностики и раннего начала лечения. Систематизированы современные представления об этиологии, патогенезе, клинико-диагностическая характеристика и направления лечения этого заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшена, дистрофин, прием Говерса, аталурен, орфанное заболевание.

Вступ

Що спонукало нас порушити тему нервово-м'язових захворювань, зокрема, прогресуючої м'язової дистрофії Дюшена? До клінік нашого інституту часто потрапляють діти з підвищеним рівнем печінкових ферментів у біохімічному аналізі крові. Зазвичай таких пацієнтів спочатку спрямовують до гастроентерологів і проводять тривале обстеження для виключення патології печінки. Причина підвищення рівня трансаміназ протягом тривалого часу може бути невідомою, допоки у крові дитини не визначать рівень креатинкінази. Тому метою цієї статті є поліпшення обізнаності широкого кола фахівців різних спеціальностей щодо прогресуючої м'язової дистрофією Дюшена (МДД) — захворювання, що потребує своєчасної діагностики та раннього початку лікування.

Прогресуюча м'язова дистрофія Дюшена — орфанне захворювання, препарати для лікування якого з'явилися лише протягом останніх 5 років. На сьогодні немає одностайної думки щодо

ведення пацієнтів із цією нозологією. Існуюча терапія уповільнює прогресування м'язової слабкості та підтримує наявні рухові навички.

Прогресуюча м'язова дистрофія Дюшена — тяжка спадкова Х-зчеплена форма м'язової дистрофії, викликана мутаціями в гені, що кодує 427-kDa протеїн цитоскелету — дистрофін (DMD), локалізований у локусі Хр21.2 [24]. МДД належить до найпоширеніших спадкових нервово-м'язових хвороб. Рівень її поширеності становить 2–5:100 000 населення, у тому числі 1:3 500 новонароджених хлопчиків [22]. Унаслідок делецій або інверсій, що виникають у 60% пацієнтів, у гені DMD припиняється синтез білка дистрофіна через зсув рамки зчитування. У 40% пацієнтів знаходять дрібні точкові мутації. Відсутність синтезу дистрофіна, характерна для ММД, призводить до прогресуючої дистрофії м'язів (у тому числі серцевого м'яза) та до смерті у віці до 30 років від легеневої або серцевої недостатності [23]. Близько 30% випадків МДД обумовлені мута-

ціями *de novo*. І хоча дівчатка не хворіють, у 70% випадків носіями мутації є матері, що слід врахувати при плануванні наступних вагітностей.

DMD є одним із найбільших генів людини (приблизно 2,6 млн пар ДНК) та містить 79 екзонів. Ген кодує кілька ізоформних білків, найважливіший з яких м'язовий дистрофін [26]. Дистрофін відповідає за з'єднання цитоскелету м'язового волокна з основою базальної пластинки (позаклітинного матриксу) через дистрофін-асоційований глікопротеїдний комплекс у сарколемі (dystrophin-associated protein complex – DAPC). Відсутність дистрофіна призводить до надходження надлишкового кальцію в сарколему. М'язові волокна піддаються некрозу, а м'язова тканина заміщується жировою та сполучною. МДД є найтяжчою формою прогресуючих м'язових дистрофій з маніфестацією в дошкільному віці [1, 20, 24].

Клінічні ознаки

Основний симптом захворювання — це м'язова слабкість, пов'язана передусім з атрофією скелетних м'язів. Спочатку атрофуються м'язи стегон, тазу, згодом — плечового поясу. М'язова слабкість поступово виникає також у верхніх кінцівках і м'язах шиї. Характерним є розвиток псевдогіпертрофії литкових м'язів. Зазвичай симптоми з'являються в дітей до 6 років, але можливі в більш ранньому віці. Перебіг МДД ускладнюють кардіологічні, ортопедичні й респіраторні ускладнення, формування в'ялих парезів, паралічів і м'язових контрактур, що поступово призводять до повного знерухомлення.

На ранній амбулаторній стадії в дітей можуть спостерігатися клінічні ознаки, що часто не вважають проявами МДД. Це — труднощі з підняттям голови, відсутність самостійної ходи до 15 місяців, затримка психомовленнєвого розвитку. Характерним для початку захворювання є незграбна, важка хода або біг, труднощі під час піднімання сходами, спотикання і часті падіння, труднощі зі стрибками. Особливо типовим симптомом класичної МДД є прийом Говерса — потреба в сторонній допомозі, щоб встати з підлоги, або перебирання руками по підлозі для здобуття рівноваги [8, 14, 24].

Зазвичай діти ходять на передніх відділах стоп («носках») через підвищений тонус литкових м'язів. Така хода є своєрідною адаптацією до поступового зниження функцій дистальної групи м'язів нижніх кінцівок, постійної втоми, посилення поперекового лордозу, що призводить до атрофії м'язів-згиначів стегна. М'язові

контрактури суттєво зменшують функціональність ахіллового і підколінного сухожилля, оскільки кількість м'язових волокон зменшується і виникає фіброз м'язів. Розвиваються псевдогіпертрофії литкових м'язів і язика, спричинені заміною м'язової тканини на жирову і сполучну. Типовою є хода з широко розставленими ногами, перевалювання під час ходьби («качина хода»), хода з випнутими грудьми (або зігнутою, згорбленою або вигнутою спиною) [8, 14, 24].

У пацієнтів підвищується ризик нейроповедінкових розладів, таких як синдром дефіциту уваги і гіперактивності, розлади аутистичного спектра, інтелектуальна недостатність (до 30% пацієнтів) [10].

Діагностика

Діагностика МДД базується на клінічних ознаках, підвищенні рівня креатинкінази у крові, виявленні мутації в типовому гені, а також на нейрофізіологічних даних (електронейроміографія).

І хоча це захворювання має характерну клінічну картину, важливим є вчасне його диференціювання, оскільки це впливає на лікування і подальший прогноз для дитини.

Випадки, в яких необхідно запідозрити МДД (навіть якщо в родині немає хвороби Дюшена) [10, 24]:

- чоловіча стать;
- затримка рухового і/або мовленнєвого розвитку;
- м'язова слабкість, порушення рухової активності, використання дитиною прийому Говерса;
- псевдогіпертрофія литкових м'язів;
- підвищення рівнів креатинкінази і/або трансаміназ в аналізах крові.

За підозри МДД насамперед визначають рівень креатинкінази у крові, який у дітей з МДД зазвичай підвищений у 10–100 разів. Також показанням для проведення аналізу крові на рівень креатинкінази є підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ, АСТ). Діти з МДД часто потрапляють у поле зору гепатологів із підозрою на ураження печінки у зв'язку з підвищеним рівнем трансаміназ. У разі виявлення підвищеного рівня креатинкінази і/або трансаміназ проводять генетичне тестування для пошуку мутацій у гені DMD [1, 10, 14, 24].

Генетичне тестування для визначення виду мутації гена DMD на сьогодні є обов'язковим для усіх пацієнтів із м'язовою дистрофією Дюшена, оскільки існує патогенетична терапія для пацієнтів із нонсенс-мутацією. Виділяють

чотири основні типи мутації гена DMD: делеція (65% випадків), дуплікація (10%), нонсенс-мутація (10–15%) та інші точкові мутації (10–15%). Встановлення точного типу мутації за допомогою генетичного аналізу є вирішальним для вибору патогенетичного лікування. Доступними методами молекулярно-генетичної діагностики є мультиплексна лігазозалежна ампліфікація (multiplex ligation-dependent probe amplification – MLPA) та екзомне секвенування (exome next-generation sequencing – Exome-NGS). До процесу діагностики залучають лікаря-генетика. Генетик має обговорити з батьками результати генетичного тестування та вплив цих результатів на дитину й інших членів сім'ї [9, 12].

Біопсія м'язів дає змогу визначити наявність/відсутність у м'язовій тканині дистрофіна. Повна відсутність білка вказує на ММД [13].

Дані магнітно-резонансної томографії головного мозку є малоінформативними, оскільки ця хвороба не впливає на структури мозку [21].

Незважаючи на стрімкий розвиток молекулярно-генетичних методів діагностики, нейрофізіологічне обстеження, зокрема, електронейроміографія, мають важливе діагностичне значення в первинному обстеженні дітей з м'язовою гіпотонією, оскільки при МДД має місце міопатичний патерн. Усе частіше спостерігають неklasичний перебіг таких хвороб, при яких протягом тривалого часу зберігаються сухожильні рефлекси [2].

Як правило, у дітей дошкільного віку немає проблем із серцем і дихальними м'язами, проте

спостереження розпочинають із моменту встановлення діагнозу, щоб визначити вихідний рівень функціонування серцево-судинної та дихальної систем. Рекомендують спірометрію для оцінки функції легень. Моніторинг функцій серця (ЕКГ і Ехо-КГ) проводять під час встановлення діагнозу і далі щорічно до 10 років, а потім частіше (кожні 6 міс.) [18].

Лікування

Пошук нових методів лікування МДД триває і є надскладним завданням. При МДД можлива втрата будь-якого або декількох із 79 екзонів гена DMD, що зумовлює значну варіативність і складність вибору специфічної патогенетичної терапії. Наразі триває пошук можливостей «оминання» екзонів, що несуть патологічну мутацією. Також проводять дослідження клітинної терапії МДД шляхом введення стовбурових попередників кардіальних клітин. Вони знижують ризик ускладнень із боку серця та підвищують силу скелетних м'язів [17, 25]. Європейський комітет з лікарських препаратів для людини (CHMP) у 2014 р. зареєстрував перший лікарський засіб для лікування пацієнтів із МДД, які мають нонсенс-мутацію, – трансларна (аталурен). На відміну від інших ліків, що лише зміцнюють м'язи, аталурен відновлює порушений синтез білків. Трансларну випускають у формі саше для приготування оральної суспензії, кожне з яких містить 125, 250 або 1000 мг аталурену. Препарат рекомендують для застосування в дітей віком від 2 років, які мають нонсенс-

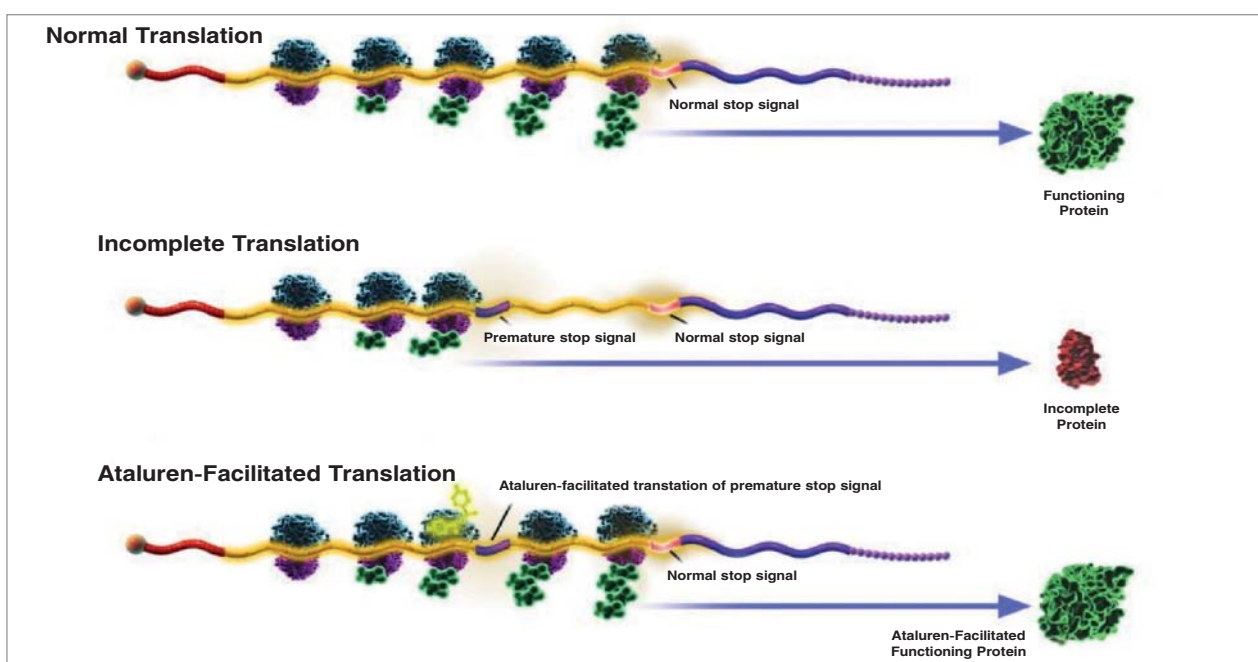


Рис. Схема механізму дії аталурену (<https://www.ptcbio.com>)

Таблиця

Препарати для лікування м'язової дистрофії Дюшена

Препарат	Хімічна природа	Механізм дії	Введення	Стадія досліджень	Дозування	Ефективність
Eteplirsen	PMO ASON	Пропускання екзона 51	в/в	3	30–50,0 мг/кг 1 раз/тиждень протягом 60 хв в/в інфузії, 24 тижні	Показано збільшення дистрофіна в біоптатах двоголового м'яза плеча, достовірне поліпшення результатів тесту 6-хвилинної ходьби
Ataluren	Похідне оксидіазолу бензойної кислоти	Супресія передчасного стоп-кодона	в/в	3	40 мг/кг/добу протягом 48 тижнів	Достовірне поліпшення результатів тесту 6-хвилинної ходьби
Drisapersen	2'-O-methyl phosphorothioate ASON	Пропускання екзона 51	в/в	3	6 мг/кг/тиждень протягом 48 тижнів	Достовірне поліпшення результатів тесту 6-хвилинної ходьби
Ezutromid	Похідне бензоксизолу	Індукція експресії утروفіна	Немає даних	2	Дані не опубліковані	Відсутні дані
NS-065	PMO ASON	Пропускання екзона 53	Немає даних	2	Відсутні дані	На 10 пацієнтах показано збільшення рівня дистрофіна

мутацію гена MDD. Добову дозу ділять на три застосування. Препарат змішують із 30 мл рідини (вода, сік, молоко) або 3 столовими ложками напівтвердої їжі (йогурт або яблучне пюре). Рекомендують застосовувати дозу 10 мг/кг уранці, 10 мг/кг удень і 20 мг/кг на ніч (загальна добова доза — 40 мг/кг). Безпечність препарату для дітей віком від 6 міс. до 2 років і масою тіла до 12 кг не доведена, але проміжні результати досить обнадійливі. Під час лікування аталуреном рекомендують контролювати рівень холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїдів високої та низької щільності, а в пацієнтів, які отримують паралельно кортикостероїди, — контролювати артеріальний тиск [7]. Механізм дії аталурену наведено на рисунку.

У таблиці наведено препарати для лікування МДД, клінічні дослідження яких проводять у теперішній час [6, 7, 16, 19].

У 2016 р. FDA схвалило другий препарат для лікування МДД — етеплірсен (Exondys 51), що посилює синтез дистрофіна завдяки відновленню рамки зчитування при трансляції гена DMD, завдяки пропусканню екзона 51, який містить мутації. Етеплірсен може застосовуватися у близько 14% пацієнтів із МДД [16].

На сьогодні продовжують досліджувати голодірсен, спрямований на лікування МДД шляхом пропуску екзона 53. У планах розробників охопити не менше 80% пацієнтів із МДД, однак під кожний генотип цього захворювання слід створити власний препарат.

Терапія кортикостероїдами є одним із ключових важелів позитивного впливу на перебіг МДД у дітей. Однак для запобігання побічними реакціями їх застосування має бути адекватним. Використання кортикостероїдів є дуже важливим

у лікуванні МДД, тому слід якнайраніше обговорити цю терапію з родиною. Кортикостероїди — єдині лікарські засоби, що гальмують погіршення м'язової сили і рухової активності при МДД. Мета застосування кортикостероїдів — пролонгувати період самостійної ходьби і запобігти серцево-легеневим ускладненням. Також ці препарати знижують ризик розвитку сколіозу [11].

Оптимальний час для початку лікування кортикостероїдами — коли рухові функції знаходяться у «фазі плато», тобто коли рухові навички не поліпшуються, але ще не погіршуються. Це зазвичай відбувається у віці 4–6 років. Не рекомендують кортикостероїди дітям, які ще перебувають на етапі придбання рухових навичок, особливо до 2 років.

Початок лікування кортикостероїдами пацієнтів, які не можуть пересуватися самостійно, потребує індивідуального підходу з урахуванням усіх факторів ризику. Хворим, які отримували кортикостероїди в період можливості самостійної ходьби, багато фахівців рекомендують продовжити лікування. Після втрати здатності самостійно пересуватися рекомендують підтримувати збереження м'язової сили у верхніх кінцівках, уповільнити прогресування сколіозу і погіршення дихальної та серцевої функцій.

Найчастіше призначають два види кортикостероїдів: преднізолон і дефлазакорт. Вважають, що ефективність дії цих препаратів аналогічна. Вибір залежить від доступності лікарського засобу в певній країні, фінансових можливостей сім'ї, способу застосування і побічних реакцій. Преднізолон має перевагу завдяки нижчій вартості і застосовується в таблетках та у формі розчину. Для пацієнтів, що мають тенденцію до ожиріння, застосування дефлазакорту

має перевагу над преднізолоном. Фахівці вважають за краще застосовувати щодня кортикостероїди перед іншими режимами приймання [3].

Рекомендована початкова доза преднізолону — 0,75 мг/кг/добу, а дефлазакорту — 0,9 мг/кг/добу, повну дозу застосовують уранці [3]. При ММД гормональну терапію призначають на постійній основі.

У деяких дітей спостерігають короткочасні поведінкові побічні реакції (гіперактивність, перепади настрою) протягом кількох годин після застосування медикаментів, у такому разі рекомендують застосовувати препарати у денний час.

Для ходячих пацієнтів добову дозу зазвичай збільшують, допоки дитина не набере масу 40 кг. Максимальну дозу преднізолону обмежують приблизно до 30 мг/добу, а дефлазакорту — до 36 мг/добу.

Сидячі хворі, які отримують кортикостероїди тривало, зазвичай мають масу понад 40 кг, і дозу преднізолону часто знижують до 0,3–0,6 мг/кг/добу. Рішення про дозування кортикостероїдів переглядають під час кожного візиту до лікаря, на основі результатів проведених аналізів і з урахуванням побічних ефектів.

Фахівці перевірили ряд інших медикаментів і харчових добавок, застосовуваних лікарями або батьками при МДД. Оцінку подібних препаратів провели за критеріями безпечності та ефективності дії:

- не рекомендоване застосування оксандролону (анаболічний стероїд);
- клінічно не підтвержене використання ботулотоксину для лікування контрактур у хворих МДД;
- клінічні випробування показали відсутність ефекту застосування креатину хворими МДД;
- інші харчові добавки і медикаменти, які іноді застосовують при МДД, у тому числі кофермент Q10, карнітин, амінокислоти (глутамін, аргінін), антиоксиданти (риб'ячий жир, вітамін Е, екстракт зеленого чаю, пентоксифілін), а також екстракти трав і рослинні екстракти, поки не мають однозначних позитивних або негативних рекомендацій, з причини недостатності даних, опублікованих у науковій літературі.

Дітям із нервово-м'язовими захворюваннями проводять активне відновне лікування для попередження тяжких інвалідизуючих ускладнень. З медикаментозного лікування, крім патогенетичного, використовують сим-

птоматичне, спрямоване на поліпшення процесів живлення в м'язах, корекцію порушень м'язового тону, утримання кінцівок від контрактур, підтримання постави.

Хворі із МДД потребують різних видів реабілітації протягом усього життя. Її призначають лікарі ЛФК, фізіотерапевти, фахівці з трудотерапії, що мають підготовку в області лікування нервово-м'язових захворювань. Деяким дітям може знадобитися допомога реабілітологів, ортопедів, підбір візків для пересування та інших засобів догляду і предметів для підтримки життєдіяльності, а також допомога хірургів-ортопедів [3, 4, 5].

Підтримка м'язової сили, тону м'язів і профілактика контрактур суглобів є важливою частиною процесу реабілітації. Метою розтягнення суглобів є збереження рухових функцій і забезпечення комфорту під час руху. Схему проведення розтягнень складає фізіотерапевт (лікар ЛФК), яку слід ввести до щоденного режиму родини.

Існує багато факторів при МДД, що зумовлюють розвиток тугорухомості суглобів. Суглоби стають менш еластичними через обмежену рухливість і внаслідок незбалансованої роботи м'язів (один м'яз може бути сильнішим за інший). Важливо сприяти рухливості у суглобах, оскільки це підтримує функціонування м'язів і суглобів на найкращому рівні, запобігає розвитку стійких деформацій і трофічних порушень. Розтягнення слід проводити щонайменше 4–6 разів на тиждень із використанням різних видів техніки, яким фізіотерапевт навчає членів родини. На ранніх етапах захворювання важливим є регулярне розтягнення гомілок, колін і стегон, а надалі — верхніх кінцівок, особливо пальців, зап'ясть, ліктів і плечей.

У Києві 8 лютого 2019 року відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Українська школа міології», на якій представлено лекції провідних українських та іноземних дослідників, обговорено сучасні підходи до діагностики ММД, зокрема, оптимальні режими терапії кортикостероїдами та їх поєднання з аталуреном.

Висновки

Прогресуюча м'язова дистрофія Дюшена є одним із тяжких орфанних захворювань, у лікуванні якого останніми роками досягли значного прогресу. На жаль, «наріжним каменем» у розробленні таргетного лікування МДД є великий розмір гена дистрофіна та значний

генетичний поліморфізм захворювання. Відомо, що МДД є захворюванням зі значною кількістю спорадичних випадків (1 на 10 тис. статевих клітин), тому його не можна елімінувати за допомогою генетичного скринінгу. За такої ситуації розробка нових методів лікування набуває особливого значення. Терапія кортикостероїдами дає змогу протягом тривалого часу зберегти м'язову силу та рухові навички в пацієнтів із МДД, а розробка аталурену дає

надію пацієнтам із нонсенс-мутацією. Комбіноване застосування цих методів сприяє більш позитивним результатам, однак нонсенс-мутація має місце лише в 10–15% пацієнтів із МДД. Застосування ствольових клітин і препаратів, що дозволяють оминати ушкоджені екзони при синтезі дистрофіна, є перспективним у розвитку терапії МДД.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Yevtushenko S, Shaimurzin M, Yevtushenko O, Yevtushenko I. (2014). Neuromuscular diseases in children. Donetsk: Knowledge: 218. [Евтушенко СК, Шаймурзин МР, Евтушенко ОС, Евтушенко ИС. (2014). Нейромышечные заболевания у детей. Донецк: Ноулидж: 218].
2. Kasatkina LF, Gilvanova OV. (2010). Electromyographic research methods in the diagnosis of neuromuscular diseases. Needle electromyography Moscow: 416. [Касаткина ЛФ, Гильванова ОВ. (2010). Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография. Москва: 416].
3. Birnkrant D, Bushby K, Bann C et al. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 17 (3): 251–267. doi:10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
4. Birnkrant D, Bushby K, Bann C et al. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: Respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 17 (4): 347–361. doi:10.1016/S1474-4422(18)30025-5.
5. Birnkrant D, Bushby K, Bann C et al. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* February. doi:10.1016/S1474-4422(18)30026-7.
6. Bloetzer C. (2012). Therapeutic trials for Duchenne muscular dystrophy: between hopes and disappointments. *Rev Med Suisse.* 8 (329): 409–412.
7. Bushby K, Finkel R et al. (2014). Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve.* 50 (4): 477–487.
8. Crone M, Mah J. (2018, Jun 23). Current and Emerging Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy. *Curr Treat Options Neurol.* 20 (8): 31. doi: 10.1007/s11940-018-0513-6.
9. Echevarria L, Aupy P, Goyenville A. (2018). Exon-skipping advances for Duchenne muscular dystrophy. *Hum Mol Genet.* 27: 163–172. doi: 10.1093/hmg/ddy171.
10. Falzarano M.S. et al. (2015). Duchenne: From Diagnosis to Therapy. *Molecules,* 20 (10): 18168–18184.
11. Goto M, Komaki H, Takeshita E et al. (2016). Long-term outcomes of steroid therapy for Duchenne muscular dystrophy in Japan. *Brain Dev.* 38 (9): 785–791.
12. Haas J, Katus H, Meder B. (2011). Next-generation sequencing entering the clinical arena. *Mol Cell Probes.* 25 (5–6): 206–211. doi: 10.1016/j.mcp.2011.08.005.
13. Josef Zamecnik. (2018). Pathophysiology and the role of muscle biopsy in vacuolar myopathies: hunting for hidden clues. *Proc. the 4 EAN Congress Lisbon (Portugal).* URL: www.musclegenetale.fr.
14. Jumah MA, Muhaizea MA et al. (2019). Current management of Duchenne muscular dystrophy in the Middle East: expert report. *Neurodegener Dis Manag.* 9 (3): 123–133. doi:10.2217/nmt-2019-0002.
15. Lee T, Takeshima Y et al. (2014). Differences in carrier frequency between mothers of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *J Hum Genet.* 59: 46–50. doi:10.1038/jhg.2013.119.
16. Lim K, Maruyama R et al. (2017). Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des Devel Ther.* 11: 533–545. doi:10.2147/DDDT.S97635.
17. Mah J. (2016). Current and emerging treatment strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 12 (3): 1795–1807.
18. Mosqueira M, Zeiger U et al. (2013). Cardiac and Respiratory Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy and the Role of Second Messengers. *Medicinal Research Reviews.* 33 (5): 1174–1213.
19. Muntoni F, Tejura B et al. (2019). A Phase 1b Trial to Assess the Pharmacokinetics of Ezutromid in Pediatric Duchenne Muscular Dystrophy Patients on a Balanced Diet. *Clinical Pharmacology in Drug Development.* 8 (7): 922–933.
20. Nowak KJ, Davies KE. (2004). Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment. *EMBO Rep.* 5 (9): 872–876. doi:10.1038/sj.embor.7400221.
21. Polavarapu K. (2016). Muscle MRI in Duchenne muscular dystrophy: Evidence of a distinctive pattern. *Neuromuscul Disord.* 26 (11): 768–774. doi: 10.1016/j.nmd.2016.09.002. [Epub 2016 Sep 5].
22. Ryder S, Leadley RM et al. (2017). The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis.* 12 (1): 79. doi:10.1186/s13023-017-0631-3.
23. Srivastava G, Srivastava P. (2018). Application of Multiplex PCR for Detection of Duchenne Muscular Dystrophy: A Childhood Neuromuscular Disorder. *J Neurol Neurosci.* 9: 262. doi: 10.21767/2171-6625.1000262.
24. Venugopal V, Pavlakis S. (2019, Jan). Duchenne Muscular Dystrophy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/> [Updated 2019 Nov 15].
25. Yang X. (2012). Stem cell transplantation for treating Duchenne muscular dystrophy: A Web of Science-based literature analysis. *Neural Regen Res.* 7 (22): 1744–1751. doi:10.3969/j.issn.1673-5374.2012.22.010.
26. Yang YM, Yan K, Liu B et al. (2019). Comprehensive genetic diagnosis of patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy (DMD/BMD) and pathogenicity analysis of splice site variants in the DMD gene. *J Zhejiang Univ Sci B.* 20 (9): 753–765. doi:10.1631/jzus.B1800541.

Відомості про авторів:

Кирилова Людмила Григорівна — д. мед. н., науковий керівник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Бубряк Маріана Емерівна — аспірант відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Мірошников Олександр Олександрович — к. мед. н., ст. н. с. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Юзва Олександр Олександрович — мол. н. с. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Берегела Ольга Василівна — лікар-інтер відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Яворська О. Л. — відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 26.10.2019 р.; прийнята до друку 01.03.2020 р.

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреним круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титольної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводились відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)».

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на російській та українській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія