

ЛИЦЕ-ЛОПАТОЧНО-ПЛЕЧЕВАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ С КРИТИЧЕСКИМИ ЗАМЕЧАНИЯМИ АВТОРОВ)

РУДЕНКО Д. И., кафедра неврологии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и отделение неврологии городской многопрофильной больницы 2 (ГМПБ 2), г. Санкт-Петербург

КАЗАКОВ В.М., кафедра неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова,

СКОРОМЕЦ А.А., кафедра неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова,

МАГОМЕДОВА Н.К., отделение неврологии городской многопрофильной больницы 2 (ГМПБ 2), г. Санкт-Петербург

АННОТАЦИЯ

Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия (ЛЛПМД) – это аутосомно-доминантное заболевание, занимающее третье место среди наиболее известных мышечных дистрофий. Болезнь начинается в детском возрасте с поражения отдельных мышц лица. В последующем наблюдается постепенно нисходящее распространение атрофии и слабости на мышцы плечевого пояса, плеч, туловища, тазового пояса и бедер. Примерно 20% больных перестают самостоятельно передвигаться в возрасте 50 лет. У других больных после вовлечения мышц лица и плечевого пояса рано поражаются мышцы перонеальной группы. Течение болезни у таких больных доброкачественное. Они сохраняют способность ходить на протяжении всей жизни. Отсутствует медикаментозная терапия, которая могла бы остановить прогрессирование болезни или привести к регрессу атрофии и слабости мышц у больных ЛЛПМД. Важным патогенетическим механизмом повреждения мышц у больных мышечными дистрофиями является генерализованный дефект плазматических мембран, что приводит к повышенной проницаемости сарколеммальной мембраны и нарушению функционирования вольтаж-зависимых ионных кальциевых каналов. Эти патогенетические механизмы делают оправданным длительное (до 1 года) использование витамина Е, который является антиоксидантом и уменьшает чувствительность мембран к повреждающему действию свободных радикалов. Для улучшения окислительного фосфорилирования в митохондриях, а также инактивации свободных радикалов используются коэнзим Q10 (убихинон) и нобен (идебенон) в течение 1 года. Обсуждается возможность лечения таких больных кортикостероидами, блокаторами кальциевых каналов, креатином, фолиевой кислотой и альбутиролом (сальбутамолом). Рассматривается также вопрос о возможной терапии ЛЛПМД стволовыми клетками и гомологичными миобластами. Представлена короткая информация о попытках генной терапии ЛЛПМД. Обсуждается коррекция двигательных нарушений у больных ЛЛПМД с помощью различных реабилитационных методов. Поднимается вопрос о новых подходах к лечению мышечных дистрофий с использованием инсулиноподобного фактора роста, ингибиторов протеаз и миостатина.

Ключевые слова: лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия, принципы лечения.

Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия (ЛЛПМД) – это аутосомно-доминантное заболевание, обусловлено делецией в хромосомном локусе 4q35. Ген болезни не обнаружен и продукт гена (первичный биохимический дефект) не установлен. Распространенность ЛЛПМД в Европе составляет приблизительно 1 на 20000, и она занимает третье место среди наиболее известных мышечных дистрофий.

Болезнь начинается в детском возрасте (в 50%) случаев (но диагноз устанавливается в возрасте 20-50 лет) [1]. Внимательные родители замечают, что ребенок спит с полуоткрытыми глазами, не может свистеть, слабо смеется.

Отмечается характерная формула прогрессирующей мышечной слабости с начальным вовлечением мимических мышц: круговой рта, круговых глаз и скуловых. На ранней стадии больной не может вобрать ресницы во внутрь век при сильном смыкании глаз и при исследовании, веки могут быть легко раскрыты. При тяжелом поражении мимических мышц лицо постепенно теряет живость, становится мало-выразительным (так называемое «миопатическое лицо» или «лицо миопата»). Собственно жевательные, височные, наружные глазные и глоточные мышцы обычно не поражаются. Через 5-10 лет, обычно в период полового созревания, начинают вовлекаться в процесс мышцы плечевого пояса (трапециевидная, передняя зубчатая и ромбовидная). Появляются «крыловидные лопатки», затрудняется работа с поднятыми руками. Вовлечение больших грудных мышц приводит к характерному внешнему виду аксиальных складок и уплощению грудной клетки. Болезнь медленно прогрессирует. У ряда больных после вовлечения мышц лица, плечевого пояса и плеч миодистрофический процесс переходит на мышцы туловища, тазового пояса и бедер. У других больных на нижних конечностях особенно рано поражаются передние большеберцовые мышцы, что приводит к вялому свисанию стоп [1,2]. Распространенность мышечных поражений среди больных может варьировать в больших пределах от минимальной слабости лица до инвалидизации, требующей использования кресла на колесах, которое со временем становится необходимым приблизительно 20% больным.

Отсутствует медикаментозная терапия, которая могла бы остановить прогрессирование болезни или привести к регрессу атрофии и слабости мышц у больных ЛЛПМД.

Важным патогенетическим механизмом повреждения мышц у больных мышечными дистрофиями является генерализованный дефект плазматических мембран, что приводит к повышенной проницаемости сарколеммальной мембраны и нарушению функционирования вольтаж-зависимых ионных кальциевых каналов. Это вызывает избыточное поступление ионов кальция внутрь клетки, которое путем активации протеаз и пептидаз оказывает прямое некротизирующее действие на миофибриллы (а также является мощным стимулятором апоптоза или программированной гибели клеток).

Увеличение концентрации ионов кальция в саркоплазме также ведет к активации мембранных фосфолипаз, повреждающих липидный биослой мембран. Это обуславливает нарушение липидно-белковых взаимодействий мембран различных органелл (митохондрии, лизосомы, пероксисомы) мышечной клетки, в том числе мембран саркоплазматического ретикулема и сарколеммы.

Повреждение мембран митохондрий приводит к перегрузке митохондрий кальцием, что приводит к неустойчивости реакции окислительного фосфорилирования и нарушению образования АТФ.

Избыток кальция усиливает перекисное окисление образовавшихся жирных кислот в клеточных мембранах. Это способствует накоплению свободных радикалов, которые также повреждают липидный слой плазматических мембран и мембран органелл в мышечной клетке.

Таким образом, аккумуляция кальция и индуцированные им биохимические реакции приводят к деструкции мышечных волокон и увеличению соединительной и жировой ткани и нарушению механизмов сокращения и расслабления мышечных волокон.

Эти патогенетические механизмы делают оправданным длительное (до 1 года) использование витамина Е в дозе 1600 мг (1600 мг равняется 800 МЕ) в день, который является антиоксидантом и уменьшает чувствительность мембран к повреждающему действию свободных радикалов [21]. Для улучшения окислительного фосфорилирования в митохондриях, а также инактивации свободных радикалов используются коэнзим Q10 (убихинон) по 120-150 мг в день и нобен (идебенон) по 30-90 мг 3 раза в день (5 мг на 1 кг веса при митохондриальной миопатии) в течение 1 года [20, 35].

Исходя из патогенеза мышечных дистрофий оправдано также использование блокаторов кальциевых каналов. Высказывается точка зрения, что дилтиазем-блокатор кальциевых каналов может несколько замедлить прогрессирование ЛЛПМД [25]. Однако пробное лечение дилтиаземом в течение 24 недель 19 больных с ЛЛПМД не сопровождалось улучшением силы, функции и увеличением массы мышц [15].

ЛЛПМД связана с контракцией аллеля D4Z4, расположенного в хромосомном районе 4q35. Высказывается точка зрения, что гипометилирование ДНК в аллеле D4Z4 может играть центральную роль в патогенезе ЛЛПМД [47]. Известно, что фолиевая кислота может повышать метилирование ДНК. Однако ряд авторов [44] провели клиническое испытание эффективности фолиевой кислоты и метионина у 9 больных ЛЛПМД и контрольных, и не обнаружили повышения уровня метилирования ДНК в D4Z4 на

хромосоме 4q35 как у больных ЛЛПМД, так и в контроле.

Ряд авторов [36] провели клиническое испытание эффективности креатина моногидрата у 7 больных ЛЛПМД. Больные получали внутрь креатин в дозе 20 г/день в течение одной недели с последующим уменьшением дозы до 5 г/день, которую продолжали принимать в течение 8 недель. У некоторых больных наблюдали субъективное улучшение. При количественной оценке мышечной силы отмечали очень легкое, но статистически достоверное ее увеличение. Уровень фосфокреатина в биопсированной икроножной мышце не изменился. Не было изменений функции сердечно-легочной системы, а также когнитивных функций и лабораторных показателей. Другие данные получили Kemp G.J., et al. [22], которые не обнаружили увеличения силы и массы мышц при ручном и количественном способах исследования силы, а также улучшения ежедневной двигательной активности (качества жизни) у 7 больных ЛЛПМД, получавших креатин в дозе 5 граммов, в течение 12 недель (3 месяца).

При ЛЛПМД проводили клинические испытания альбутирола (сальбутамола), симпатомиметика, агониста бета 2 - адренорецепторов. Хотя альбутирол, являясь бронходилататором, традиционно используется при бронхиальной астме, он также оказывает значительное анаболическое действие на скелетную мышцу (16). Исследование на животных показало, что бета 2 – адренэргические агонисты вызывают гипертрофию мышц и предупреждают атрофию после различных инсультов, вызванных физическими или биохимическими воздействиями. В двух исследованиях было установлено, что альбутирол вызывает увеличение мышечной силы у спортсменов и здоровых волонтеров. Ряд авторов [24] выполнили клиническое испытание альбутирола у 15 больных ЛЛПМД. Пролонгированный альбутирол назначали по 8 мг 2 раза в день (16 мг) в течение 3 месяцев. Использовали количественный и ручной способы исследования мышечной силы. Отмечено статистически значимое увеличение массы тела (за счет нарастания массы скелетных мышц). Сила мышц увеличилась только на 12%. Авторы считают, что бета 2 – агонисты могут быть использованы для лечения больных ЛЛПМД и, возможно, других нервно-мышечных болезней.

Повторное двойное-слепое плацебо-контролируемое испытание альбутирола в течение 1 года на 56 больных – мальчиках с ЛЛПМД было выполнено в Голландии [45]. Больные получали альбутирол в дозе 16 и 32 мг в день. Использовали количественный метод оценки мышечной силы. Не было отмечено нарастания силы мышц, за исключением улучшения силы сжатия кистей. Зарегистрированы увеличение массы тела и побочные действия на сердце. Другие исследователи [34] также не обнаружили нарастания силы при использовании количественного и ручного способов оценки, у 112 больных ЛЛПМД после назначения сальбутамола в дозе 16 мг (по 8 мг 2 раза в день) в течение 6 месяцев.

В 2007 году начали испытывать на крысах с mdx миопатией новый бета 2 – агонист-формотерол. Он обладает большим анаболическим действием и большим сродством к бета 2 – адренорецепторам, чем альбутирол (сальбутамол). У крыс формотерол

вызывал гипертрофию мышц и улучшал их функцию, при введении в микродозах в течение 4 недель [18].

Следует сказать о существовании другой точки зрения относительно лечения больных ЛЛПМД бета 2 – агонистами адренорецепторов, когда вместо агонистов адренорецепторов предлагается использовать анаприлин (пропранолол), который является антагонистом бета 1 и бета 2 – адренорецепторов [3, 4]. Указанные авторы провели тщательный биохимический анализ состояния системы цАМФ (содержание цАМФ, активность фосфодиэстеразы с высоким сродством к цАМФ, цАМФ-связывающая способность протеинкиназы, базальная активность аденилатциклазы и степени активации фермента аденилатциклазы и степени активации фермента аденилатциклазы) в биопсированной мышце у больных ЛЛПМД и контрольных. В мышце больных ЛЛПМД было обнаружено высокое сродство протеинкиназы к цАМФ, что имитирует 3-10-кратное увеличение концентрации цАМФ. Сделано предположение, что постоянное проявление эффектов цАМФ, возможно, затрудняет нейрогенно-гуморальный контроль метаболизма мышц и является причиной развития миодистрофического процесса [4]. Известно, что анаприлин, блокируя бета-адренорецепторы, снижает активность аденилатциклазы и тем самым уменьшает содержание цАМФ в мышце. Авторы провели лечение анаприлином у 16 больных ЛЛПМД. Доза препарата составила 40-60 мг в день, длительность лечения – 2-3 недели. Исследование содержания цАМФ на фоне терапии анаприлином у 5 больных выявило снижение уровня цАМФ в мышце по сравнению с исходными величинами на 62%; уменьшение креатинурии в среднем на 60%, активности КФК на 30% и достоверно увеличилось содержание креатина в крови; у большинства больных отмечалась стабилизация процесса при прогрессивном течении его в прошлом и улучшении двигательной активности в течение дня [4].

У больных ЛЛПМД в биопсированной мышце находили воспалительные изменения (скопления лимфоцитов, макрофагов и некротизированные волокна с фагоцитозом) [7, 8, 30, 32, 38, 40]. Некоторые авторы полагают, что наличие воспалительных клеточных инфильтратов в скелетной мышце является характерным признаком ЛЛПМД [6, 9, 14].

У некоторых больных после назначения преднизолона отмечали кратковременное улучшение [30, 31]. Ряд исследователей [43] провели пробное лечение преднизолоном у 8 больных ЛЛПМД в дозе 1,5 мг на 1 кг массы тела в день (максимальная доза 80 мг/в день) в течение 12 недель. Использовали количественный и ручной способы регистрации мышечной силы. Не было обнаружено значительных изменений силы мышц или их объема. Авторы пришли к заключению, что назначение преднизона в течение 12 недель не останавливает и не замедляет прогрессирование болезни.

Мы выполнили пробное лечение преднизолоном у 5 больных ЛЛПМД, у которых отмечалось ухудшение состояния вследствие нарастания слабости и появления болей в мышцах. Начальная доза преднизолона составила 1 мг на 1 кг массы тела в день (60-80 мг в день) в течение первых 3 недель с последующим уменьшением дозы на 5 мг в неделю. Курс лечения составил 12-16 недель. У троих больных отмечалось субъективное улучшение ежедневной

двигательной активности. Уровень сывороточной КФК оставался в норме до и после лечения.

По мнению Arahata et al [6], воспалительные изменения в мышцах у больных ЛЛПМД являются обычным гистологическим признаком и мононуклеарные клеточные инфильтраты могут усиливать повреждение мышечных волокон. Если принять во внимание эти данные, то назначение преднизолона больным ЛЛПМД, у которых стало отмечаться быстрое прогрессирование болезни после периода стабилизации, вполне обосновано. Наличие или отсутствие нарастания силы и массы скелетных мышц не является объективным критерием для оценки эффективности патогенетического лечения преднизолоном. Преднизолон подавляет иммунную атаку Т-клеток, направленную на дегенеративные мышечные волокна, и может остановить прогрессирование болезни.

С целью коррекции двигательных нарушений у больных ЛЛПМД широко используются **реабилитационные методы**: массаж, гимнастика, плавание, растяжение мышечных контрактур, ортезы, фиксирующие голеностопный, коленный и тазобедренный суставы, специальные корсеты для исправления сильного кифоза или сколиоза, хирургические операции для фиксации лопаток к грудной клетке, кресла на колесах с автоматическим управлением.

У больных ЛЛПМД рано и тяжело поражаются мышцы, фиксирующие лопатки, и поэтому значительно нарушаются отведение и сгибание рук в плечевых суставах. Больные не могут отвести руки до горизонтального уровня, хотя дельтовидные и надостные мышцы относительно сохраняются. Эти особенности поражения мышц позволили предположить, что фиксация лопаток к грудной клетке должна улучшить объем движений рук. Используют мягкую фиксацию лопатки к фасциям [23, 50] или костную фиксацию лопатки к 4-7 ребрам – лопаточно-грудной ортодез [10, 36, 37]. У большинства больных, у которых был выполнен лопаточно-грудной ортодез или фиксация лопатки к ребрам с помощью металлической проволоки (без ортодеза), улучшалась возможность отведения и сгибания вытянутых рук. Некоторые больные могли поднимать руки до и выше горизонтального уровня, и эти улучшения функции рук сохранялись на протяжении длительного периода (сроки наблюдения от 2 до 16 лет) [12, 5, 36, 37]. По данным ряда авторов [17], у больных до операции степень отведения рук была от 45 до 90 градусов (средняя степень 68,3), а после операции – от 60 до 120 градусов (средняя степень 96,1); сгибание вытянутой руки в плечевом суставе до операции – от 45 до 90 градусов (средняя степень 57,2 градуса), а после операции – от 80 до 190 градусов (средняя степень 116 градусов). Больные наблюдались от 3 до 16 лет (в среднем 9,9 лет).

Тяжелое поражение перонеальной группы мышц у больных ЛЛПМД приводит к вялому свисанию стоп, развитию контрактур икроножных мышц и укорочению ахилловых сухожилий. Это значительно затрудняет ходьбу. Однако операции на ахилловом сухожилии и трансплантации мышц крайне редко используются, и предпочтение отдается различным фиксаторам (ортезам) голеностопного сустава [33]. Слабость выпрямителя позвоночника, мышц живота и больших ягодичных мышц является причиной уси-

ления поясничного лордоза, для коррекции которого используются специальные корсеты.

С целью улучшения функции и силы мышц у больных ЛЛПМД была разработана специальная система упражнений, которые выполнялись в аэробных условиях (аэробная гимнастика) [46]. Проведено рандомизированное испытание этой программы на больных ЛЛПМД и миотонической дистрофией. Авторы не обнаружили нарастание силы мышц у больных по сравнению с контрольными, за исключением легкого, статистически значимого, увеличения силы мышц – сгибателей предплечья у больных ЛЛПМД. Авторы пришли к заключению, что умеренно-интенсивные физические упражнения в аэробных условиях, с целью наращивания мышечной силы, не приносят вред больным ЛЛПМД и миотонической дистрофией.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ

Торможение активности протеаз, разрушающих белки мышцы [41, 42].

Фермент кальпаин, относящийся к протеазам, содержится в мышечной клетке в неактивном состоянии. Когда происходит повреждение мышечной мембраны, вследствие отсутствия дистрофина, в клетку устремляются ионы кальция, которые активируют кальпаин и это приводит к деструкции мышечных волокон.

Препарат леупептин (leupeptin) ингибирует кальпаин и предотвращает массовое повреждение мышцы. Исследование на мышах дало положительный эффект. Затем начата 1 фаза клинических испытаний в 2005 году. У 8 больных детей с формой Дюшенна, которым назначали низкие дозы леупептина, отмечали резкое снижение активности КФК, что указывало на уменьшение степени распада мышц. Предполагали лицензировать препарат в США с 2006 г., после окончания 2-й фазы клинических испытаний.

Другой ингибитор кальпаина BBIC (Bowman-Birk inhibitor concentrate). В эксперименте на мышах показано уменьшение распада мышечных волокон. Первая фаза клинических испытаний также начата в начале 2005 г. 15 детям, больным МД Дюшенна, назначили около 4 граммов BBIC (это составляло 2000 единиц) в виде порошка, который растворяли во фруктовом соке. Вторая фаза испытаний продолжена в 2006 г. Лечение рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое будет выполняться в течение 4-6 лет. После этого будет проводиться 3 этап испытаний в ряде клинических центров.

Торможение активности миостатина с помощью моноклональных антител [41, 42].

Активный миостатин через ряд химических реакций внутри клетки ингибирует биосинтез новых мышечных белков и рост мышечной ткани (миогенез) [51].

В эксперименте на мышах после введения человеческих антител к миостатину (препарат MYO-029) в течение 3 месяцев отмечали увеличение мышечной массы и силы. В начале 2005 года начато клиническое испытание действия антител к миостатину. Двойное-слепое, рандомизированное, многоцентровое исследование MYO-029 выполнено на 116 больных с МД Бекера, лице-лопаточно-плечевой и

конечно-поясной формами мышечных дистрофий. MYO-029 вводили в больших дозах в течение 9 месяцев. Оценка результатов проведена в 2008 году [49]. Не было отмечено нарастания силы и улучшение функции мышц. У некоторых больных наблюдали увеличение массы мышц вследствие небольшой гипертрофии мышечных волокон. Отмечена безопасность использования MYO-029.

Предложено также в эксперименте на мышах введение гена фолистатина в мышцу или в артерию с помощью аденовирусного вектора с целью подавления синтеза миостатина.

Описаны единичные попытки лечения дистрофических mdx мышей инсулиноподобным фактором роста [41, 42]. Отмечался положительный эффект на белковый обмен в мышце [51]. Инсулиноподобный фактор роста стимулирует регенерацию мышцы путем активации генов, участвующих в миогенезе.

Поднимается вопрос о возможной терапии МД стволовыми клетками [27, 42]. Можно использовать стволовые (гемопоэтические) клетки костного мозга взрослых, которые могут трансформироваться в миогенные клетки. Однако лучше использовать эмбриональные стволовые мезенхимальные клетки или мезангиобласты, расположенные в эндотелии аорты эмбриона. Эти клетки, взятые от нормальных мышей, инъецированные в мышцу дистрофических мышей, приводили к регенерации мышечных волокон, образованию дистрофина и восстановлению силы мышц.

Начали также изучать (in vitro, в культуре клеток и в эксперименте на мышах) регенеративные свойства стволовых клеток взрослых (миобласты и мезангиобласты, расположенные в мышечной ткани вокруг мелких кровеносных сосудов), выращенных из биопсированной здоровой мышцы, взятой у взрослых больных ЛЛПМД и окулофарингеальной мышечной дистрофией (ОФМД) [13, 28, 39, 42, 48]. Начата 1 фаза клинических испытаний на больных ОФМД, которым гомологичные (autologous) миобласты, выращенные из сохранных ключично-сосцевидной или четырехглавой мышцы бедра, вводили в пораженную крико-фарингеальную мышцу [48]. Отмечено заметное улучшение глотания у 11 больных ОФМД, которым после миотомии верхнего сфинктера пищевода в дистрофические фарингеальные мышцы инъецировали от 50 до 400 миллионов гомологичных (autologous) миобластов [11].

Harper [19] начал разрабатывать новую технологию генной терапии, получившей название «вмешательство РНК» (RNA interference) с целью уменьшения экспрессии мутантных доминантных генов, в частности, гена ЛЛПМД. Аденоассоциированные вирусные векторы загружаются маленькими тормозящими РНК (названные микроРНК), которые подавляют экспрессию других РНК (messenger RNA; mRNA), кодирующих белки. Эта генная технология, по мнению автора, способна уменьшить чрезмерную экспрессивность FRG1 гена, который является геном – кандидатом для ЛЛПМД.

С целью восстановления экспрессии гена дистрофина и нормальной рамки считывания транскрипта начали применять новейший способ лечения МД Дюшенна с использованием техники «прыгающий экзон с переносчиком U7-ген» (Exon skipping with U7 gene transfer) [42].

ЛИТЕРАТУРА

1. Казаков В.М. Лице-лопаточно-плечевая миодистрофия (клиника и генетика). – Канд. дисс. – 1 ЛМИ. – Л., 1971.
2. (Казаков В.М., Богородинский Д.К., Знойко З.В., Скоромец А.А) Kazakov V.M., Bogorodinsky D.K., Znoyko Z.V., Skorometz A.A. The facio-scapulo- limb (or the facioscapulohumeral) type of muscular dystrophy. Clinical and genetic study of 200 cases // *Eur. Neurol.* – 1974. – Vol. 11. – P. 236-260.
3. Хохлов А.П., Малаховский В.К. Особенности обмена циклического 3' – 5' – аденозинмонофосфата у больных прогрессирующими мышечными дистрофиями // *Вопр. мед. химии.* – 1978. – Т. 24, вып. 6. – С. 754-758.
4. Хохлов А.П. Биохимические основы механизмов развития нервно-мышечных заболеваний // В кн. *Нервно-мышечные болезни.* Под ред. Гехт Б.М., Ильина Н.А. – М: Медицина. – 1982. – С. 5-21, 97-129.
5. Andrews C.T., Taylor T.C., Petterson V.H. Scapulothoracic arthrodesis for patient with facioscapulohumeral muscular dystrophy // *Neuromusc. Disord.* – 1998. – Vol. 8. – P. 580- 584.
6. Arahata K, Ishihara T, Fukunaga H. et al. Inflammatory response in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): immunocytochemical and genetic analyses // *Muscle Nerve.* – 1995. – Suppl. 2. – P. S56-S66.
7. Bacq M, Telerman-Toppet N, Coërs C. Familial myopathies with restricted distribution, facial weakness and inflammatory changes in affected muscles // *J. Neurol.* – 1985. – Vol. 231. – P. 295-300.
8. Bodensteiner J.B., Schochet S.S. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: the choice of a biopsy site // *Muscle Nerve.* 1986. – Vol. 9. – P. 544-547.
9. Brooke M.H., Engel W.K. The histologic diagnosis of neuromuscular diseases: a review of 79 biopsies // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 1966. – Vol. 47. – P. 99-121.
10. Bunch W.H., Siegel I.M. Scapulothoracic arthrodesis in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Review of seventeen procedures with three to twenty-one- year follow up // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1993. – Vol. 75. – P. 372-376.
11. Butler-Browne G., Perie S., Bouazza B. et al. Protocol of autologous myoblast transplantation in the pharyngeal muscles in correct dysphagia in patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. Abstract // *Neuromusc. Disord.* – 2007. – Vol. 17. – P. 809.
12. Copeland S.A., Howard R.C. Thoracoscapular fusion for facioscapulohumeral dystrophy // *J. Bone Joint Surg.* – 1978. – Vol. 60. – P. 547-551.
13. Desnuelle C., Sacconi S., Marolleau J.P et al. The possible place of autologous cell therapy in facioscapulohumeral muscular dystrophy // *Bull. Acad. Natl. Med.* – 2005. – Vol. 189. – P. 697-713.
14. Dubowitz V., Brooke M.H. Muscle biopsy: A modern approach. - Philadelphia: W. B. Saunders. – 1973. – P. 202-212.
15. Elsheikh B.H., Bollman E., Puggia M. et al. Pilot trial of diltiazem in facioscapulohumeral muscular dystrophy // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68. – P. 1428-1429.
16. Emery P.W., Rothwell N.J., Stock M.J., Winter P. D. Chronic effect 2-adrenergic agonists on bodycomposition and protein synthesis in rat // *Biosci. Rep.* – 1984. – Vol. 4. – P. 83-91.
17. Giannini S., Ceccarelli F., Faldini C et al. Scapulopexy of Winged Scapula secondary to facioscapulohumeral muscular dystrophy // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2006. – May 2.
18. Harcourt L.J., Dchertz J.D., Ryall J.D., Lynch S. Lower dose formoterol administration improves muscle function in dystrophic mdx mice without increasing fatigue // *Neuromusc. Disord.* – 2007. – Vol. 17. – P. 47-55.
19. Harper S.O. At last: Bringing gene therapy for FSHD into the laboratory // *FSH Watch* – 2008. – 1. – P. 2-3.
20. Ihara Y., Namba R., Kuroda S. et al. Mitochondrial encephalomyopathy (MELAS): pathological study and successful therapy with coenzyme Q10 and idebenone // *J. Neurol. Sci.* – 1989. – Vol. 90. – P. 263-271.
21. Jackson M.J., Jones D.A., Edwards H.T. Vitamin E and muscle diseases // *J. Inher. Metab. Dis.* – 1985. – Vol. 8. – Suppl. 1. – P. 84-87.
22. Kemp G.J., Lecky B.R.F., Bimson W.E. et al. Oral creatine supplementation does not change muscle strength, body composition or muscle biochemistry in patients with FSH dystrophy (Abstract) // *Abstracts of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Intern. Research Consortium.* San Diego, USA. – 2007. – P. 29-30.
23. Ketenjan A.Y. Scapulocostal stabilisation for scapular winging in facioscapulohumeral muscular dystrophy // *J. Bone. Joint. Surg.* – 1978. – Vol. 60. – 476-480.
24. Kissel J.T., McDermott M.P., Natarajan R. et al. Pilot trial of albuterol in facioscapulohumeral muscular dystrophy. FSH-DY group // *Neurology.* – 1998. – Vol. 50. – P. 140-146.
25. Lefkowitz D.L., Lefkowitz S.S. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: a progressive degenerative disease that responds to diltiazem // *Med. Hypotheses.* – 2005. – Vol. 65. – P. 716-721.
26. Matsumura T., Yokoe M., Nakamori M et al. A clinical trial of creatine monohydrate in muscular dystrophy patients. Abstract // *Rinsho Shinkeigaku.* – 2004. – Vol. 44. – P. 661-666.
27. Morgan J.E. Stem cells to treat muscular dystrophies // *Acta Myol.* – 2005. – Vol. XXIV. – P. 181-183.
28. Morosetti B., Mirabella M., Gliubizzi C et al. Isolation and characterization of mesoangioblasts from facioscapulohumeral muscular dystrophy muscle biopsies // *Stem Cells.* – 2007. – Vol. 25. – P. 3173-3182.
29. Mouly V., Aamiri A., Perie S et al. Myoblast transfer therapy: is there any light at the end of the tunnel? // *Acta Myol.* – 2005. – Vol. XXIV. – P. 128-133.
30. Munsat T.L., Piper D, Cancilla P, Mednick J. Inflammatory myopathy with facioscapulohumeral distribution // *Neurology.* – 1972. – Vol. 22. – P. 335-347.
31. Munsat T.L., Bradley W.G. Serum creatine kinase levels and prednisone treated muscle weakness // *Neurology.* – 1977. – Vol. 27. – P. 96-97.
32. Munsat T.L. Facioscapulohumeral dystrophy and the scapulo-peroneal syndrome // In: Engel A.G., Banker B.Q. eds. *Myology. Basic and clinical.* -New York: McGraw-Hill. – 1986. – Vol. 1. – P. 1251-1266.
33. Munsat T.L., Serratrice G. In: *Facioscapulohumeral dystrophy and the scapulo-peroneal syndromes.* Rowland L. P. DiMauro S eds. *Handbook of Clinical Neurology, Myopathies.* – Amsterdam: Elsevier Science. – 1992. – Vol. 18 (62). – P. 161-77.
34. Payant C, Pouget J, Desnuelle C. et al. Efficacy and safety of salbutamol in the treatment of facioscapulohumeral muscular dystrophy. Abstract // *Neuromusc. Disord.* – 2007. – Vol. 17. – P. 807.
35. Peterson P.L., Martens M.E., Lee C.P. Mitochondrial encephalomyopathies // *Neurologic. Clinica.* – 1988. – Vol. 6. – P. 529-544.
36. Politano L., G. Duport, Passamano L. et al. Surgical treatment of scapular winging in facioscapulohumeral dystrophy (Abstract) // *Neuromusc. Disord.* – 2001. – Vol. 11. – P. 632.
37. Rhee Y.G., Ha J.H. Long-term results of scapulothoracic arthrodesis of facioscapulohumeral muscular dystrophy // *J. Shoulder Elbow Surg.* – 2006. – Vol. 15. – P. 445-450.
38. Rowland L.P., Layzer R.B. Muscular dystrophies, atrophies and related diseases. In: Baker A.V., Baker L.H eds. *Clinical Neurology*, Vol. 3. – New York: Harper & Row. – 1975.
39. Sacconi S., Corbel L., Delplace S. Et al. Myoblasts from affected and unaffected muscles of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) patients display differences in morphology, proliferation and in vitro differentiation ability. New cell therapy perspectives (Abstract) // *Neuromusc. Disord.* – 2005. – Vol. 15. – P. 726-727.
40. Sarnat H.B. Facioscapulohumeral muscular dystrophy (Landouzy-Dejerine disease) /- In: Sarnat H.B. ed. *Muscle pathology and histochemistry.* - Chicago: Americal Society of clinical pathologists Press, 1983. – P. 118-119.
41. Scheuerbrandt G. Forth round table conference in Monaco on 15 January 2005: Regulation of muscle growth, a therapeutic issue for Duchenne muscular dystrophy? // *Acta Myol.* – 2005. – Vol. XXIV. – P. 25-35.
42. Scheuerbrandt G. Approaching therapies for boys with Duchenne muscular dystrophy. Parent project muscular dystrophy. Annual conference in Cincinnati Ohio, 13-16 July 2006 // *Acta Myol.* – 2006. – Vol. XXV. – P. 77-97.
43. Tawil R., McDermott M.P., Pandya D. et al. A pilot trial of prednisone in facioscapulohumeral muscular dystrophy. FSH-DY group // *Neurology.* – 1997. – Vol. 48. – P. 46-49.
44. van der Kooi E.L., de Greef J. C., Wohlgenuth M. et al. No effect of folic acid and methionine supplementation on D4Z4 methylation in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy // *Neuromusc. Disord.* – 2006. – Vol. 16. – P. 766-769.
45. van der Kooi E.L., Vogels O.J., van Asseldonk R.J. et al. Strength training and albuterol in facioscapulohumeral muscular dystrophy // *Neurology.* – 2004. – Vol. 24. – P. 702-708.
46. van der Kooi E., Lindeman E., Riphagen I. Strength training and aerobic exercise trainin for muscle diseas // *Cocgrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Vol. 25: CD003907.
47. van Overveld, P. G. M., Enthoven L, Ricci E. et al Variable hypomethylation of D4Z4 in facioscapulohumeral muscular dystrophy // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol. 58. – P. 569-576.
48. Vilguin J.T., Marolleau J.P., Sacconi S. et al. Normal growth and regenerating ability of myoblasts from unaffected muscles of facioscapulohumeral muscular dystrophy patients // *Gene. Ther.* – 2005. – Vol. 12. – P. 1651-1662.
49. Wagner K.R., Fleckenstein J.L., Amato A.A. et al. A phase I/II trial of MYO-029 in adult subject with muscular dystrophy // *Ann. Neurol.* – 2008. – Vol. 63. – №. 3
50. Zeier F.G. The treatment of the winged scapula // *Clin. Orthop.* – 1973. – Vol. 91. – P. 128-133.
51. Patel K., Macharia R., Amthor H. Molecular mechanisms involving IGF-1 and myostatin to induce muscle hypertrophy as a therapeutic strategy for Duchenne muscular dystrophy // *Acta Myol.* – 2005. – Vol. XXIV. – P. 230-241.