



Современные методы терапии мышечной дистрофии Дюшенна: обзор литературы с клиническим примером

С.Б. Артемьева, О.А. Шидловская, Ю.О. Папина, А.В. Монахова, И.В. Шулякова, Д.В. Влодавец

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Светлана Брониславовна Артемьева artemievab@gmail.com

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – генетическое X-сцепленное, неуклонно прогрессирующее заболевание. Вследствие генетической «поломки» нарушается рамка считывания при синтезе белка дистрофина, в результате чего он теряет функциональность. При отсутствии дистрофина происходит постепенное разрушение мышечных клеток. В последние несколько лет в России доступна патогенетическая терапия миодистрофии Дюшенна. Однако доступная в России терапия специфична, зависит от варианта мутации и может быть рекомендована примерно 1/3 пациентов. В настоящей статье приводятся особенности экзон-скиппинг-терапии, данные о клинической эффективности и безопасности этой группы препаратов. На клиническом примере пациента, получающего один из препаратов данной группы, демонстрируется эффективность и безопасность терапии.

Ключевые слова: прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, *DMD*, дистрофин, экзон-скиппинг, антисмысловые нуклеотиды, вилтоларсен

Для цитирования: Артемьева С.Б., Шидловская О.А., Папина Ю.О. и др. Современные методы терапии мышечной дистрофии Дюшенна: обзор литературы с клиническим примером. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):103–112. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-103-112>

Modern methods of therapy of Duchenne muscular dystrophy: literature review with a clinical case

S.B. Artemyeva, O.A. Shidlovskaya, Yu.O. Papina, A.V. Monakhova, I.V. Shulyakov, D.V. Vlodavets

Research Clinical Pediatric Institute, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Contacts: Svetlana Bronislavovna Artemyeva artemievab@gmail.com

Duchenne muscular dystrophy is a genetic, X-linked, relentlessly progressive disease. Due to a genetic defect, the reading frame is disrupted during the synthesis of the dystrophin protein, resulting in its loss of functionality. As a result of the absence of dystrophin, there is a gradual destruction of muscle cells. In recent years, pathogenetic therapy for Duchenne muscular dystrophy has become available in Russia. However, the therapy available in Russia is specific, depending on the mutation variant, and may be recommended for approximately one third of patients. This article discusses the features of exon-skipping therapy, the clinical effectiveness, and safety of this group of drugs. The effectiveness and safety of the therapy are demonstrated through a clinical case of a patient receiving one of the drugs in this group.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, *DMD*, dystrophin, exon-skipping, antisense nucleotides, viltolarsen

For citation: Artemyeva S.B., Shidlovskaya O.A., Papina Yu.O. et al. Modern methods of therapy of Duchenne muscular dystrophy: literature review with a clinical case. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):103–112. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-103-112>

Прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) Дюшенна — наследственное X-сцепленное рецессивное заболевание, характеризующееся ранней утратой возможности к самостоятельному хождению, возникновением множественных скелетных деформаций в виде сколиоза и контрактур крупных суставов, развитием дилатационной кардиомиопатии, сердечной и дыхательной недостаточности. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра кодируется кодом G71.0. Статистика заболеваемости в РФ пока не ведется, однако общемировые данные свидетельствуют о распространенности, составляющей 1 случай на 3600–6000 новорожденных мальчиков [1]. Несмотря на относительно высокую распространенность, в России описано лишь около 1500 случаев ПМД Дюшенна, что говорит о ее гиподиагностике [2]. Более легкой формой заболевания является ПМД Беккера, для которой характерны медленное прогрессирование симптоматики и отсроченный период наступления неамбулаторности. Распространенность этой формы составляет около 1 случая на 20 тыс. новорожденных мальчиков.

На бессимптомной стадии ПМД Дюшенна врач может заподозрить заболевание по повышенному уровню активности креатининфосфокиназы и беспричинному повышению уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, семейному анамнезу. Первые симптомы начинают проявляться в возрасте 2–5 лет: у ребенка наблюдаются повышенная утомляемость, мышечная слабость, многократные падения, нарушения в походке, подъем с пола осуществляется с помощью миопатических приемов Говерса. С прогрессированием заболевания постепенно угасает способность подниматься по ступеням, осложняется ходьба. К 8–12 годам пациенты переходят в неамбулаторную стадию: утрачивается способность самостоятельно ходить, затрагиваются функции рук, а также могут наблюдаться нарушения дыхательной и сердечной регуляции. Средняя продолжительность жизни пациентов с диагнозом ПМД Дюшенна достигает 20–30 лет; с диагнозом ПМД Беккера продолжительность жизни несколько сокращенная по сравнению с обычной (40–60 лет).

Причиной заболевания являются нарушения в гене *DMD*, кодирующем белок дистрофин [3, 4]. Белок дистрофин имеет молекулярную массу 427 кДа и состоит из 4 доменов, активно вовлеченных в работу мышечных волокон: N-концевого домена, связывающегося через фибриллярный актин с субсарколеммальной актиновой сетью, а также влияющего на стабильность мышечной мембраны за счет взаимодействия с цитокератином 19, центрального стержневого домена, взаимодействующего также с актиновыми сетями и микротрубочками мионов, цистеин-богатого домена, связывающегося кальмодулин, анкирин В, синомин, и C-концевого домена, обеспечивающего сайты связывания для дистробревина и синтрофинов.

Ген *DMD* является 3-м по величине в человеческом геноме и состоит из 79 экзонов. До 60 % встречающихся мутаций в гене *DMD* представлены делециями 1 или нескольких экзонов, около 10 % приходится на крупные дупликации, вовлекающие 1 или несколько экзонов, оставшиеся 30 % составляют точечные мутации. Если вследствие мутации происходит сдвиг рамки считывания, транслируется измененный укороченный белок, который не является функциональным и быстро разрушается. Фенотипически такие мутации проявляются как ПМД Дюшенна, тогда как при сохраненной рамке считывания имеют место клинические проявления ПМД Беккера. Однако даже без сдвига рамки считывания мутации в ключевых доменах могут приводить к тяжелой форме миодистрофии.

История поиска лечения ПМД Дюшенна начинается с конца XIX века, когда для пациентов стали применять электростимуляцию, однако позже выяснилось, что это приводит к накоплению внутриклеточного кальция и ускоренной дегенерации мышц. В конце XX века был обнаружен положительный эффект применения глюкокортикостероидов (ГКС), выражающийся в продлении периода амбулаторности, улучшении силовой и функциональной активности, торможении прогрессирования кардиомиопатии, предотвращении сколиоза, что приводит и к улучшению качества жизни пациентов. Тем не менее постоянное применение ГКС осложняется задержкой роста и полового созревания, увеличением массы тела, изменениями кожи, приобретением кушингоидного вида, снижением минерализации костей, развитием катаракты, супрессии надпочечников и метаболических нарушений. Ввиду нежелательных явлений (НЯ) предпочтение в выборе ГКС отдается дефлазакурту, так как в сравнении с преднизолоном он вызывает меньшую задержку натрия, обладает выраженным противовоспалительным эффектом, оказывает меньшее воздействие на обмен веществ. В России в настоящее время дефлазакурт не зарегистрирован. Однако в международных публикациях к применению рекомендованы оба препарата, поскольку в любом случае в лечении ПМД Дюшенна польза от терапии ГКС выше потенциальных рисков [5].

Согласно клиническим рекомендациям [1], в «золотой стандарт» помощи пациентам с ПМД Дюшенна, помимо назначения ГКС, входят выполнение комплекса растяжек в рамках суставной гимнастики, лечебной физкультуры и адекватные физические нагрузки под наблюдением физического терапевта, для профилактики кардиомиопатии назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, при сердечно-сосудистых патологиях дополнительно могут назначаться диуретики, антагонисты альдостерона, антиаритмическая терапия.

Открытие у антибиотика аминогликозидного ряда гентамицина механизма супрессии стоп-кодонов в 1979 г. натолкнуло исследователей на мысль рассмотреть иной

подход к лечению ПМД Дюшенна. Первым патогенетическим препаратом для лечения пациентов с ПМД Дюшенна с нонсенс-мутациями в гене *DMD* стал аталурен. Благодаря механизму действия аталурена появляется возможность «пропускать» кодоны преждевременной терминации (UAG, UAA, UGA) во время процесса трансляции мРНК на рибосоме, благодаря чему продуцируется полноценный белок.

Поскольку чаще у пациентов с ПМД Дюшенна встречаются крупные делеции или дупликации, следующим шагом поиска патогенетической терапии стал «пропуск экзонов», или экзон-скиппинг (от англ. skip – пропускать, перепрыгивать). Препараты из группы антисмысловых олигонуклеотидов (представляют собой цепочку из ~8–50 нуклеотидов) связываются со специфическими участками пре-мРНК и «выключают» эти участки в процессе сплайсинга из зрелой мРНК, что приводит к пропуску определенного экзона и восстановлению рамки считывания. Синтезируемый белок получается несколько укороченным, но тем не менее функциональным из-за сохранности N- и C-доменов. В настоящее время такая патогенетическая терапия разработана для мутаций, поддающихся пропуску 45-го экзона (препарат касимерсен, Sarepta Therapeutics, США), 51-го экзона (препарат этеплирсен, Sarepta Therapeutics, США) и 53-го экзона (препарат вилтоларсен, Nippon Shinyaku Co., Ltd, Япония; препарат голодирсен, Sarepta Therapeutics, США) [6–9].

На сегодняшний день российским пациентам доступна патогенетическая терапия ПМД Дюшенна. Благотворительный фонд «Круг добра» обеспечивает детей с генетически подтвержденным диагнозом как препаратами для пропуска экзонов (вилтоларсен, голодирсен и этеплирсен), так и препаратами для больных с нонсенс-мутациями (аталурен) [10].

Свою безопасность и эффективность препараты для пропуска экзонов доказали в проведенных клинических исследованиях [6–9]. Так, например, I фаза клинического исследования одного из препаратов для пропуска 53-го экзона была проведена в Японии при участии 10 пациентов в возрасте 6–16 лет, 7 из которых были неамбулаторными [11]. В исследовании продолжительностью 12 нед был показан благоприятный профиль безопасности препарата, несмотря на неамбулаторность пациентов. Кроме того, часть пациентов в исследовании не принимали ГКС по тем или иным причинам (при некоторых состояниях «золотой стандарт» терапии не применяется). За время исследования не было зарегистрировано ни одного серьезного НЯ, все НЯ носили легкий или умеренный характер. Ни в одном случае не отмечено необходимости снижения дозы, пропуска введения или отмены препарата. Исследование продемонстрировало дозозависимое повышение концентрации (C_{max}) и периода полужизни ($T_{1/2}$) препарата. Несмотря на наличие прогрессирующей кардиомиопатии как осложнения естественного течения заболевания у неамбулаторных пациентов, препарат не оказал негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему.

Клиническое исследование II фазы, состоящее из 2 периодов (4-недельное плацебоконтролируемое исследование с последующим 20-недельным открытым исследованием и дальнейшим 192-недельным открытым периодом терапии), было проведено при участии 16 амбулаторных пациентов в возрасте 4–9 лет в 5 центрах США и в 1 центре Канады [8, 12]. Исследовали 2 дозы препарата: 40 и 80 мг/кг. На основании результатов этого исследования именно доза 80 мг/кг была зарегистрирована как терапевтическая. За время проведения исследования у 15 (94 %) из 16 участников было зарегистрировано хотя бы 1 НЯ (табл. 1), наи-

Таблица 1. Сводная таблица по безопасности

Table 1. Safety summary table

Показатель Parameter	4-недельное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 4-week double-blind placebo-controlled study			20-недельное открытое исследование 20-week open-label study		Всего Total (n = 16)
	Плацебо Placebo (n = 5)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 8)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 8)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 8)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 8)	
Количественная характеристика НЯ Quantitative characteristics of AE						
Количество НЯ, n Number of AE, n	5	6	6	13	28	58
НЯ, возникшие во время лечения, n AE that occurred during treatment, n	5	6	6	13	28	58
Любые НЯ во время лечения, n (%) Any AE during treatment, n (%)	3 (60)	4 (67)	4 (80)	5 (63)	7 (88)	15 (94)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	4-недельное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 4-week double-blind placebo-controlled study			20-недельное открытое исследование 20-week open-label study		Всего Total (n = 16)
	Плацебо Placebo (n = 5)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 8)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 8)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 8)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 8)	
Любые НЯ, связанные с лечением, n Any treatment-related AE, n	0	0	0	0	0	0
Любые НЯ ≥3 степени по СТСАЕ, n Any AE of grade ≥3 according CTCAE, n	0	0	0	0	0	0
Прекратившие терапию из-за НЯ, возникших во время лечения, n Patients who discontinued therapy due to AE that occurred during treatment, n	0	0	0	0	0	0
Любые серьезные НЯ во время лечения, n Any serious AE during treatment, n	0	0	0	0	0	0
Умершие пациенты, n Deceased patients, n	0	0	0	0	0	0
НЯ, возникшие во время лечения, по типу (возникшие у более чем 1 пациента), n (%) AE that occurred during treatment, by type (occurred in more than one patient), n (%)						
Инфекции и инвазии Infections and infestations	1 (20)	0	1 (20)	1 (13)	5 (63)	6 (38)
Назофарингит Nasopharyngitis	1 (20)	0	1 (20)	0	4 (50)	4 (25)
Нарушения сердечно-сосудистой системы/дыхания Cardiovascular/respiratory disorders	0	1 (17)	2 (40)	2 (25)	2 (25)	7 (44)
Кашель Cough	0	0	1 (20)	2 (25)	2 (25)	5 (31)
Заложенность носа Nasal congestion	0	1 (17)	0	1 (13)	0	2 (13)
Травмы, отравления и осложнения после процедур Injuries, poisonings and complications after procedures	1 (20)	0	1 (20)	2 (25)	1 (13)	4 (25)
Контузия Contusion	0	0	1 (20)	0	1 (13)	2 (13)
Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	1 (20)	0	1 (20)	2 (25)	1 (13)	4 (25)
Артралгия Arthralgia	1 (20)	0	1 (20)	0	0	2 (13)
Расстройства желудочно-кишечно- го тракта Gastrointestinal disorders	0	0	0	1 (13)	2 (25)	3 (19)
Диарея Diarrhea	0	0	0	1 (13)	1 (13)	2 (13)
Тошнота Nausea	0	0	0	0	2 (25)	2 (13)

Примечание. НЯ – нежелательные явления; СТСАЕ – Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений.
Note. AE – adverse events; CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events.

более частыми были местные реакции, кашель, назофарингит, диарея, рвота. Ни у одного из участников не наблюдалось серьезных НЯ, ни одно НЯ не было связано с препаратом. Вестерн-блот-анализ выявил средний уровень экспрессии дистрофина, составлявший 5,7–5,9 % в зависимости от дозы. Анализ биоптатов мышц показал наличие пропуска экзонов у пациентов, а также увеличение доли дистрофинположительных миофибрилл. У пациентов, принимавших препарат, отмечалось улучшение функциональных тестов (табл. 2). На основании 1-го этапа этого исследования были сделаны выводы о сопоставимой (с группой пациентов, получавших препарат в дозе 40 мг/кг) безопасности,

но более высокой эффективности в группе пациентов с ПМД Дюшенна, получавших дозу 80 мг/кг.

Вторым этапом исследования эффективности и безопасности применения вилтоларсена стало проведение долгосрочного, 4-летнего исследования (которое в настоящее время считается самым продолжительным среди исследований, посвященных терапии антисмысловыми олигонуклеотидами): пациенты из предыдущего этапа клинического исследования продолжили терапию в течение 192 нед (рис. 1, 2) [12]. Профиль безопасности был схож с таковым на предыдущем этапе, все пациенты отметили хотя бы 1 НЯ за время исследования (наиболее частые: кашель, назо-

Таблица 2. Динамика функциональных тестов

Table 2. Dynamics of functional tests

Функциональный тест Functional test	Группа исследования, среднее значение (стандартное отклонение) Study group, mean value (standard deviation)					Исторический контроль Historical control		
	4-недельное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 4-week double-blind placebo-controlled study			20-недельное открытое исследование 20-week open-label study		Всего Total (n = 16)	Мутации до 53-го экзона Mutations up to exon 53 (n = 9)	Любые мутации Any mutations (n = 65)
	Плацебо Placebo (n = 5)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 6)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 5)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 8)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 8)			
Скорость ходьбы на 10 метров, м/с Walking speed at 10 meters, m/s	Неприменимо Not applicable			1,67 (0,39)	1,88 (0,36)	1,77 (0,37)	1,92 (0,46)	1,91 (0,47)
Время ходьбы на 10 м, с Walking time at 10 meters, s				6,30 (1,59)	5,55 (1,34)	5,93 (1,47)	5,45 (1,17)	5,61 (1,67)
Скорость подъема с пола, подъем/с Lifting speed from the floor, lift/s				0,26 (0,06)	0,25 (0,09)	0,25 (0,07)	0,23 (0,07)	0,22 (0,09)
Время подъема с пола, с Lifting time from the floor, s				4,17 (1,15)	4,76 (2,58)	4,44 (1,96)	4,61 (1,42)	5,55 (3,04)
Тест 6-минутной ходьбы, м Six-minute walk test, m				391,4 (33,3)	353,4 (106,3)	372,4 (78,6)	428,4 (63,5)	408,0 (167,2)
Скорость подъема на 4 ступени, м/с Lifting speed per 4 steps, m/s				0,27 (0,08)	0,32 (0,08)	0,30 (0,08)	0,30 (0,08)	0,28 (0,11)
Время подъема на 4 ступени, с Lifting time per 4 steps, s				3,90 (0,93)	3,33 (0,94)	3,61 (0,95)	4,05 (1,52)	4,30 (1,87)
Тест «Северная звезда», баллы North Star Ambulatory Assessment, score				24,8 (5,9)	23,8 (5,1)	24,3 (5,4)	28,0 (6,7)	25,7 (5,4)

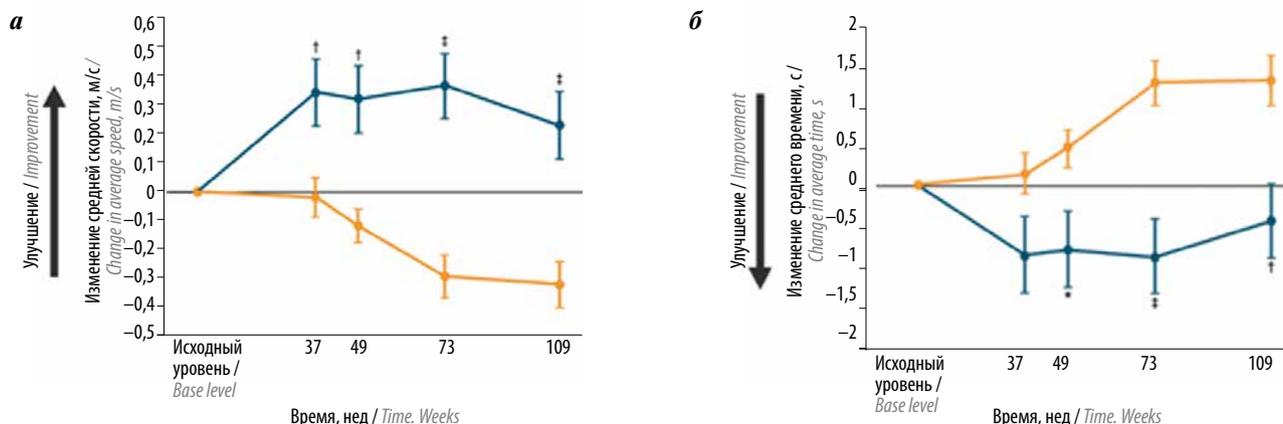


Рис. 1. Изменение скорости (а) и времени (б) ходьбы/бега при проведении теста ходьбы/бега на 10 м. Синий график – пациенты, получающие экзон-скиппинг-терапию, желтый график – исторический контроль

Fig. 1. Changes in speed (a) and time (б) of walking/running during the 10-meter walk/run test. Blue graph – patients receiving exon-skipping therapy, yellow graph – historical control

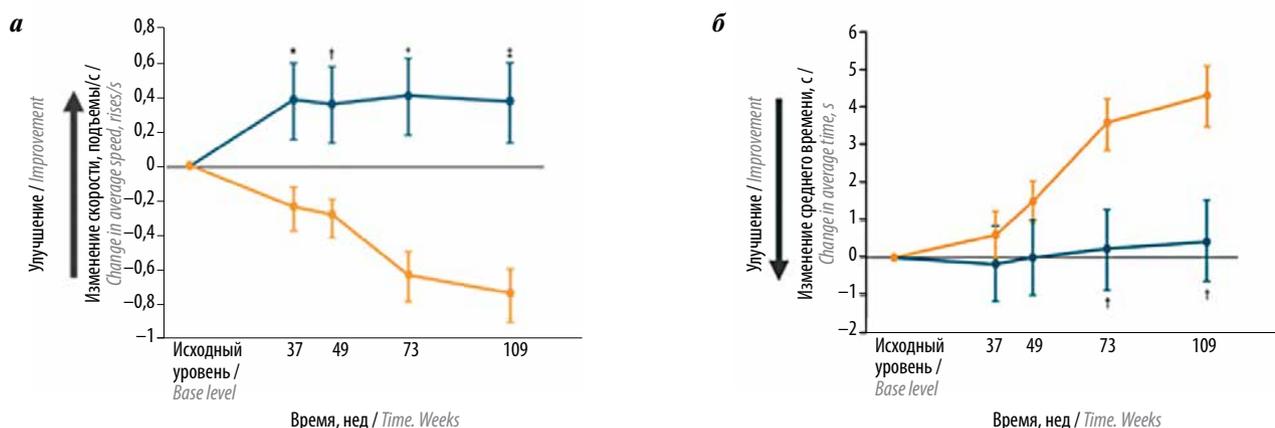


Рис. 2. Изменение скорости (а) и времени (б) подъема с пола при проведении теста подъема с пола. Синий график – пациенты, получающие экзон-скиппинг-терапию, желтый график – исторический контроль

Fig. 2. Changes in speed (a) and time (б) of rising from the floor during the floor lift test. Blue graph – patients receiving exon-skipping therapy, yellow graph – historical control

фарингит, укус насекомого, сыпь), однако только 1 НЯ легкой степени – внутривенная инфильтрация – было связано с препаратом и его введением. Данных о развитии кардиомиопатии или ограничений, связанных с кардиомиопатией, не отмечено. К сожалению, развитие кардиомиопатии является естественным течением заболевания, может утяжелять его, но, как правило, не является изолированной патологией. Ни один из участников не покинул исследование из-за потери амбулаторности или НЯ (табл. 3). Были также отмечены сохранение функций в течение первых 2 лет и статистически значимое замедление прогрессирования заболевания в течение последующих 2 лет по сравнению с группой исторического контроля, улучшение двигательных функций по сравнению с группой конт-

роля, о чем свидетельствуют результаты функциональных тестов. Данное исследование показало впечатляющие результаты и дало надежду семьям, где есть дети с ПМД Дюшенна, на улучшение качества жизни как пациента, так и всей семьи.

Терапия, направленная на пропуск экзонов и восстановление рамки считывания, считается патогенетической и в данном случае жизнеспасающей, поэтому гиперчувствительность к препарату – единственное абсолютное противопоказание к терапии. Относительным противопоказанием является стойкое нарушение функций почек. Эта рекомендация основывается на данных доклинических исследований на крысах, у которых при высоких дозах (1200 мг/кг) развивалась летальная нефропатия; в то же время при терапевтических дозах,

Таблица 3. Профиль безопасности в ходе долгосрочного исследования, n (%)

Table 3. Safety profile during a long-term study, n (%)

Показатель Parameter	Группа приема вилтоларсена Viltolarsen group		Всего Total (n = 16)
	40 мг/кг/нед 40mg/kg/week (n = 8)	80 мг/кг/нед 80mg/kg/week (n = 8)	
Любое НЯ Any AE	8 (100)	8 (100)	16 (100)
Любое НЯ, связанное с введением препарата Any AE associated with the administration of the drug	0	1 (12,5)	1 (6,3)
Прекращение лечения из-за НЯ Discontinuation of treatment due to AE	0	0	0
Любое серьезное НЯ, связанное с введением препарата Any serious AE associated with the administration of the drug	0	0	0
Смерть Death	0	0	0

Примечание. НЯ – нежелательное явление.

Note. AE – adverse event.

соответствующих лечению пациентов, нефропатия не наблюдалась. Стоит отметить, что ни одно из проведенных исследований до сих пор не выявило такого эффекта у людей, что говорит о хорошем профиле безопасности препарата.

На конец 2023 г. продолжаются еще 3 крупных клинических исследования, изучающие безопасность и эффективность вилтоларсена (III и IV фазы), включая 1 исследование, изучающее безопасность и эффективность применения терапии антисмысловыми олигонуклеотидами у неамбулаторных пациентов, в том числе с кардиомиопатией. По предварительным результатам демонстрируется удовлетворительный профиль безопасности и подтверждается безопасность назначения патогенетической экзон-скиппинг-терапии даже неамбулаторным детям. В 2 исследованиях из 3 принимают участие и российские центры. Таким образом, еще до включения вилтоларсена в перечень препаратов,купаемых за счет благотворительного фонда «Круг добра», у российских врачей уже появился собственный опыт его применения.

Из включенных в базу данных нервно-мышечного центра Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтишева 1094 пациентов только 61 (5,57 %) пациент подходит для патогенетической терапии с применением скиппинга 53-го экзона.

Представляем клинический случай пациента, успешно получающего патогенетическую терапию вилтоларсеном.

Клинический случай

Мальчик, 9 лет. При поступлении в психоневрологическое отделение № 2 родителями предъявлялись жалобы на нарушение у него походки, формирование контрактур суставов, трудности при подъеме по лестнице.

Анамнез жизни. Родословная по нервно-мышечным заболеваниям неотягощена. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита. Роды срочные, на 41-й неделе, кесаревым сечением. При рождении масса тела составляла 4320 г, длина – 57 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Грудное вскармливание до 6 мес. Раннее моторное развитие по возрасту: голову держит с 1 мес, сидит с 8–9 мес, стоит без поддержки с 12 мес, самостоятельно ходит с 15 мес. У ребенка отмечалась задержка речевого развития – до 3 лет мальчик говорил «на своем языке», фразовую и обращенную речь понимал, значительное улучшение произошло после начала занятий с логопедом.

Анамнез заболевания. В возрасте 3 лет в биохимическом анализе крови случайно обнаружено повышение активности креатинфосфокиназы до 24140 Ед/л. Заподозрен диагноз ПМД Дюшенна. Проведено секвенирование нового поколения ДНК по панели «Нервно-мышечные заболевания» (лаборатория «Геномед»), выявлена гемизиготная делеция сегмента хромосомы X, захватывающая экзон 52 гена DMD. Далее был проведен анализ по «золотому стандарту» обследования пациентов с ПМД Дюшенна – мультиплексная амплификация лигазно-связанных проб (выполнена в лаборатории МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова в 2019 г.), подтверждено наличие делеции 52-го экзона гена DMD.

Таким образом, пациенту был установлен основной диагноз ПМД Дюшенна.

Получаемая фармакотерапия. С февраля 2020 г. пациент начал принимать дефлазакорт, в настоящее время доза препарата составляет 15 мг ежедневно. Также пациент получает кардиопротективную терапию в виде препарата каптоприла, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, в дозе 6,25 мг 2 раза в сутки. Кроме того, ежедневная доза витамина D₃ составляет 5000 МЕ.

С 1 декабря 2022 г. пациент получает патогенетическую терапию – препарат для скиппинга 53-го экзона вилтоларсен (Вилтепсо) в дозе 80 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю. Последнее введение вилтоларсена перед госпитализацией в психоневрологическое отделение № 2 было 19.11.2023.

Данные осмотра. Состояние пациента средней тяжести. Сознание ясное. Ребенок контактен. Положение активное. Масса тела – 19,7 кг (перцентиль 3–10 %). Рост – 113 см (перцентиль <3 %). Индекс массы тела – 15,43. Физическое развитие низкое, дисгармоничное за счет низкого роста. Пульс – 94 уд/мин, ритм правильный. Артериальное давление – 101/65 мм рт. ст.

Психоневрологический статус. Сознание ясное. Интеллект в норме. Речь не нарушена. Черепные нервы без особенностей. Отмечается макроглоссия. Голову держит хорошо; из положения лежа поднимает с протракцией.

Поворачивается со спины на живот и с живота на спину с использованием вспомогательных приемов. Сидит с кифозированной спиной в грудном отделе позвоночника. Самостоятельно садится с использованием вспомогательных приемов. Походка миопатическая. Пробу ходьбы на носках выполняет. Пробу ходьбы на пятках не выполняет. Может подпрыгивать на двух ногах. Подпрыгивать на левой ноге не может. Подпрыгивать на правой ноге не может. Бегаёт неуклюже (“Duchenne jog”), по лестнице поднимается приставным шагом, держась за перила одной рукой. Положительная проба Говерса. Пассивные движения не ограничены. Активные движения ограничены мышечной слабостью. Мышечная сила снижена до 3 баллов, более проксимально. Тонус мышц снижен. Сухожильные рефлексы снижены. Осанка кифотическая. Деформации: грудная клетка плоская; гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника, «крыловидные» лопатки; стопы плоскостопные. Контрактур в голеностопных суставах нет. Отмечаются псевдогипертрофии голеней. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет гладко. Нарушения чувствительности не выявлены. Функции тазовых органов не нарушены.

Проведены обследования согласно стандартам ведения пациентов с ПМД Дюшенна. Отмечается положительная динамика в двигательном статусе: научился прыгать на одной ноге, улучшился бег. Динамика оценок по двигательным шкалам приведена в табл. 4.

Таблица 4. Динамика оценок по двигательным шкалам

Table 4. Dynamics of scores on motor scales

Шкала Scale	2021	2022 (до терапии) 2022 (before therapy)	2023 (1 год после начала терапии вилтоларсеном) 2023 (1 year after starting therapy with the drug viltolarsen)
Тест 6-минутной ходьбы, м Six-minute walk test, m	417	332	431
Тест «Северная звезда», баллы North Star Ambulatory Assessment, score	Нет данных No data	32	34

Таблица 5. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии

Table 5. Dynamics of laboratory parameters on the background of therapy

Показатель Parameter	Норма Norma	2022 (до терапии) 2022 (before therapy)	2023 (1 год после начала терапии вилтоларсеном) 2023 (1 year after starting therapy with the drug viltolarsen)
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л Aspartate aminotransferase, IU/l	0–40	325	300
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л Alanine aminotransferase, IU/l	0–45	395	294
Креатинфосфокиназа, Ед/л Creatine phosphokinase, IU/l	5–171	20510	12410

У пациента НЯ на фоне терапии вилтоларсеном не зарегистрированы. Прицельно проведено исследование функции почек и консультация нефролога для исключения нарушений фильтрационной и канальцевой функций почек.

Результаты проведенного обследования. Анализ крови на цистатин С – 0,85 мг/л, скорость клубочковой фильтрации по цистатину С – 107,7 мл/мин (по Граббу), микроальбумин мочи – 13,7 мг/л (норма до 20 мг/л), бета-2-микроглобулин мочи – 99,6 мкг/сут (норма до 100 мкг/сут). Биохимия мочи: кальций – 0,02 ммоль/кг/сут (норма до 0,1 ммоль/кг/сут), ураты – 0,052 ммоль/кг/сут (норма до 0,075 ммоль/кг/сут). Заключение нефролога: нарушений фильтрационной и канальцевой функций не выявлено.

В биохимическом анализе крови отмечается положительная динамика в виде уменьшения уровня активности креатининфосфокиназы, что также свидетельствует в пользу положительного влияния патогенетической терапии вилтоларсеном на миодистрофический процесс (табл. 5).

Патогенетическая терапия вилтоларсеном пациентов с ПМД Дюшенна с мутациями, подходящими для скиппинга 53-го экзона в гене *DMD*, в клинических исследованиях показала хороший профиль безопасности. Эффективность применения препарата доказы-

вается повышением уровня экспрессии дистрофина по данным вестерн-блот-анализа в среднем до 5,7–5,9 %; иммуногистохимический анализ биоптатов мышц показал наличие белка дистрофина и его правильную субсарколеммальную локализацию в миомах, а также увеличение доли дистрофинположительных мионов; клинически эффективность вилтоларсена подтверждается положительной динамикой по двигательным шкалам на фоне лечения в клинических исследованиях и в реальной клинической практике.

Крайне важно, что описываемый выше пациент получал всю необходимую терапию по «золотому стандарту» ведения пациента с ПМД Дюшенна, включающую ежедневный прием ГКС, препарата-кардиопротектора, высоких доз витамина D₃ и необходимую суставную гимнастику для профилактики развития контрактур голеностопных суставов. Именно поэтому при добавлении в терапию патогенетического препарата вилтоларсена всего за 1 год лечения был получен хороший эффект, что позволит пациенту длительно сохранять амбулаторность. Несомненно, что получение патогенетической терапии,купаемой за счет благотворительного фонда «Круг добра», способствует поддержанию высокого качества жизни пациента и его семьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера». 2023. Clinical recommendations "Progressive Duchenne muscular dystrophy. Becker's progressive muscular dystrophy". 2023. (In Russ.)
2. Гремякова Т.А. Диагностика миодистрофии Дюшенна: проблемы и решения со стороны пациентского сообщества. Доступно по: <http://www.dmd-russia.ru/konferentsii/conference/conference-session-1/>. Gremyakova T.A. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: problems and solutions from the patient community. Available at: <http://www.dmd-russia.ru/konferentsii/conference/conference-session-1/>. (In Russ.)
3. Gao Q., McNelly E.M. The dystrophin complex: structure, function and implications for therapy. *Compr Physiol* 2015;5(3):1223–39. DOI: 10.1002/cphy.c140048
4. Blake D.J., Weir A., Newey S.E. et al. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev* 2002;82(2):291–329. DOI: 10.1152/physrev.00028.2001
5. Werneck L.C., Lorenzoni P.J., Dal-Prá Ducci R. et al. Duchenne muscular dystrophy: An historical treatment review. *Arq Neuropsiquiatr* 2019;77(8):579–89. DOI: 10.1590/0004-282X20190088
6. Frank D.E., et al. Increased dystrophin production with golodirsен in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2020;94(21):e2270–e2282.
7. Mercuri E., Seferian A.M., Servais L. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of eteplirsen in young boys aged 6–48 months with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 51 skipping. *Neuromuscul Disord* 2023;33(6):476–83. DOI: 10.1016/j.nmd.2023.03.008.
8. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping. A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020;77(8):982–91. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264
9. Iannaoccone S., Phan H., Straub V. et al. Casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: Interim results from the phase 3 ESSENCE trial. *Neuromuscul Disord* 2022;32(1).
10. Mercuri E., Muntoni F., Nascimento Osorio A. et al. Safety and effectiveness of ataluren: Comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res* 2020;9(5):341–60. DOI: 10.2217/ceer-2019-0171.
11. Komaki H., Nagata T., Saito T. et al. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2018;10(437):eaan0713. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan0713
12. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Efficacy and safety of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy: results from the phase 2, open-label, 4-year extension study. *J Neuromuscul Dis* 2023;10(3):439–47. DOI: 10.3233/JND-221656

Вклад авторов

С.Б. Артемьева: анализ клинических данных, написание статьи;
А.В. Монахова, О.А. Шидловская: неврологический осмотр пациента, генеалогический анализ;
Ю.О. Папина: обзор публикаций по теме статьи;
И.В. Шулякова: проведение функциональных тестов, обзор публикаций по теме статьи;
Д.В. Влодавец: редактирование статьи.

Authors' contributions

S.B. Artemyeva: analysis of clinical data, writing the article;
A.V. Monakhova, O.A. Shidlovskaya: neurological examination of patient, genealogical analysis;
Yu.O. Papina: review of publications on the topic of the article;
I.V. Shulyakova: functional tests, review of publications on the topic of the article;
D.V. Vlodavets: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>
А.В. Монахова / A.V. Monakhova: <https://orcid.org/0000-0001-9828-9348>
Ю.О. Папина / Yu.O. Papina: <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855>
О.А. Шидловская / O.A. Shidlovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2017-1651>
И.В. Шулякова / I.V. Shulyakova: <https://orcid.org/0009-0006-6335-9995>
Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

Конфликт интересов. Д.В. Влодавец является главным исследователем в клинических исследованиях NS-065/NCNP-01-301 «Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности вилтоларсена у мальчиков с мышечной дистрофией Дюшенна, способных передвигаться самостоятельно», NS-065/NCNP-01-302 «Многоцентровое открытое дополнительное исследование III фазы для оценки безопасности и эффективности вилтоларсена у мальчиков с мышечной дистрофией Дюшенна, способных передвигаться самостоятельно», NS-065/NCNP-01-211 «Открытое исследование II фазы для оценки безопасности, переносимости и эффективности вилтоларсена у мальчиков с мышечной дистрофией Дюшенна, способных и неспособных передвигаться самостоятельно, по сравнению с контрольной группой с естественным течением заболевания».

Conflict of interest. D.V. Vlodavets is a Primary Investigator in clinical trials NS-065/NCNP-01-301 "A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of viltolarsen in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy", NS-065/NCNP-01-302 "A phase 3, multi-center, open-label extension study to assess the safety and efficacy of viltolarsen in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy", NS-065/NCNP-01-211 "A phase 2 open-label study to assess the safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in ambulant and non-ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy compared to natural history controls".

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Законные представители пациента дали письменное информированное согласие на анонимную публикацию результатов исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient's legal representatives signed written informed consent to the anonymous publication of the study results.