

Опыт применения терапии пропуском экзона 45 у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна

Артемяева С.Б.¹, Белоусова Е.Д.¹, Влодавец Д.В.¹, Кузенкова Л.М.², Михайлова С.В.³, Подклетнова Т.В.², Попович С.Г.², Увакина Е.В.², Усачева Е.Л.³

1 – Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева ФГАУО «РНМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

2 – ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России 119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

3 – Российская детская клиническая больница – филиал ФГАУ ВО «РНМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России 119571, Москва, Ленинский проспект, д. 117

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (ПМД Дюшенна) является наиболее распространенным нервно-мышечным заболеванием в мире. ПМД Дюшенна относится к группе так называемых дистрофинопатий, связанных с мутациями в гене *DMD*, наследуется по X-сцепленному рецессивному типу и обусловлена либо полным отсутствием белка дистрофина, либо его дефектным синтезом. В настоящее время появилось несколько патогенетических лекарственных препаратов, направленных на восстановление синтеза белка дистрофина. Одним из них является антисмысловой олигонуклеотид касимерсен, работающий по технологии экзон-скиппинга 45 экзона. В статье представлен первый опыт применения препарата касимерсен у 6 пациентов из России, причем пациенты значительно отличались друг от друга по функциональному статусу и имеющимся осложнениям основного заболевания. У всех пациентов применение касимерсена было безопасным, не было выявлено никаких нежелательных явлений, связанных с применением препарата. А у одного из пациентов, находящегося на ранней амбулаторной стадии болезни, которому патогенетическая терапия была инициирована в возрасте 7 лет, констатирована выраженная положительная динамика в виде прироста дистанции на 140 метров по результатам 6-минутного теста ходьбы и увеличения на 10 баллов по шкале «Северная Звезда».

Ключевые слова: дистрофинопатии, мышечная дистрофия, ПМД Дюшенна, экзон-скиппинг, касимерсен, антисмысловые олигонуклеотиды.

Для цитирования: Артемяева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В., Кузенкова Л.М., Михайлова С.В., Подклетнова Т.В., Попович С.Г., Увакина Е.В., Усачева Е.Л. Опыт применения терапии пропуском экзона 45 у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна. *Медицинская генетика* 2024; 23(1): 19-25.

Автор для корреспонденции: Влодавец Д.В.; e-mail: mityaus@gmail.com

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, за исключением Влодавца Д.В., который является главным исследователем в клиническом исследовании ESSENCE «Двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование с открытым расширенным периодом по оценке эффективности и безопасности SRP-4045 и SRP-4053 у пациентов с миодистрофией Дюшенна».

Поступила: 20.12.2023

Experience with exon 45 skipping therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy

Artemyeva S.B.¹, Belousova E.D.¹, Vlodavets D.V.¹, Kuzenkova L.M.², Mikhailova S.V.³, Podkletnova T.V.², Popovich S.G.², Uvakina E.V.², Usacheva E.L.³

1 – Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University 2, Taldomskaya st., Moscow, 125412, Russian Federation

2 – Scientific Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation 2-1, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russian Federation

3 – Russian Children's Clinical Hospital of the Russian National Medical Research University named after N. I. Pyrogov, Ministry of Health of Russia 117, Leninsky Prospekt, Moscow, 119571, Russian Federation

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common neuromuscular disease in the world. DMD belongs to the group of so-called dystrophinopathies associated with mutations in the *DMD* gene, is inherited in an X-linked recessive manner and is caused by either the complete absence of the dystrophin protein or its defective synthesis. Currently, several pathogenetic drugs have appeared aimed at restoring the synthesis of the dystrophin protein. One of them is the antisense oligonucleotide casimersen, which works using exon skipping technology of exon 45 in *DMD* gene. The article presents the first experience of using the drug casimersen in 6 patients from Russia, and the patients differed significantly from each other in functional status and existing complications of the underlying disease.

In all patients, the use of casimersen was safe, and no adverse events associated with the use of the drug were identified. And in one of the patients, who was at an early outpatient stage of the disease, for whom pathogenetic therapy was initiated at the age of 7 years, pronounced positive dynamics were noted in the form of an increase in distance by 140 meters according to the results of a 6-minute walking test and an increase of 10 points on the «North Star».

Key words: dystrophinopathies, muscular dystrophy, Duchenne muscular dystrophy, exon skipping, casimersen, antisense oligonucleotides.

For citation: Artemyeva S.B., Belousova E.D., Vlodavets D.V., Kuzenkova L.M., Mikhailova S.V., Podkletnova T.V., Popovich S.G., Uvakina E.V., Usacheva E.L. Experience with exon 45 skipping therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(1): 19-25. (In Russ.)

Corresponding author: Vlodavets D.V.; e-mail: mityaus@gmail.com

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest, except Vlodavets D.V. who is a Primary Investigator in ESSENCE clinical trial «A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of SRP-4045 and SRP-4053 in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy».

Accepted: 20.12.2023

Термином «мышечные дистрофии» обозначают группу клинически полиморфных генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежат первичные прогрессирующие дегенеративные изменения в мышечных волокнах. Различные формы миодистрофий отличаются друг от друга своей генетической природой, типами наследования, сроками дебюта, топографическим своеобразием распределения атрофий. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (ПМД Дюшенна) является наиболее распространенной формой в мире и встречается с частотой 1:3600–6000 новорожденных мальчиков [1, 2]. ПМД Дюшенна относится к группе так называемых дистрофинопатий, наследуется по рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу и обусловлена либо полным отсутствием нестабильного высокомолекулярного цитоскелетного белка дистрофина, либо его дефектным синтезом. Дистрофин — один из наиболее важных белков, необходимых для структуры и функциональной активности мышц, который кодируется геном *DMD*, состоящим из 79 экзонов, что составляет примерно 2200 т.п.н. Мутации представляют собой в большинстве случаев делеции части гена. Дистрофин локализуется под сарколеммой, разделен на четыре основных домена. Эти четыре домена взаимодействуют с другими структурами клеточного цитоскелета: на внеклеточном уровне — с альфа-дистрогликаном, на трансмембранном уровне — с дистрогликаном, саркогликаном и саркоспаном, а на цитоплазматическом уровне — с дистробревином, синтрофином и nNOS. Вместе эти структуры образуют то, что называется

«дистрофиновым комплексом». Именно комплекс необходим для поддержания стабильности мембраны [3, 4]. Отсутствие дистрофина в миофибриллах приводит к утрате их устойчивости к циклическим актам сокращения–расслабления, потере прочности, стабильности и функциональной активности мышечных актов, что вызывает прогрессирующую мышечную дегенерацию, вследствие чего пациенты рано утрачивают способность к самостоятельному передвижению [5].

Первые клинические симптомы у большинства мальчиков с ПМД Дюшенна возникают в возрасте 3–5 лет жизни и представлены нарушениями походки, ходьбой детей на пальцах и частыми падениями. На протяжении детства двигательная сила постепенно снижается, нарастает проксимальная мышечная слабость, и дети теряют способность подниматься по лестнице. В развернутую стадию заболевания обнаруживается дилатационная кардиомиопатия. Постепенно у пациентов развиваются псевдогипертрофии икроножных, ягодичных, дельтовидных мышц, мышц живота и языка. Коленные, сгибательные и разгибательные локтевые рефлексы исчезают в первую очередь, ахилловы рефлексы сохраняются долгое время. Часто развиваются сколиотические деформации грудной клетки и стоп, диффузный остеопороз. К 10-ти годам некоторые дети уже нуждаются во вспомогательных средствах для передвижения, прогрессирует дыхательная и сердечная недостаточность. В связи с дефицитом церебральных изоформ дистрофина — аподистрофина, у 30% больных с ПМД Дюшенна имеет место умственная отсталость различной степени выраженности [6, 7].

Диагностическими лабораторными маркерами ПМД Дюшенна являются повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в десятки и даже сотни раз, повышение уровня лактатдегидрогеназы, АЛТ и АСТ.

Основным методом диагностики являются молекулярно-генетические методы. Делеции одного или нескольких экзонов гена *DMD* составляют в среднем около 60–70% случаев (около 2/3 всех случаев ПМД Дюшенна). Два региона гена *DMD* являются «горячими точками» мутаций. Первым и самым важным считается участок между экзонами 45 и 55. Делеции в этой зоне удаляют центральную часть стержневого домена. Вторая «горячая точка» касается области между экзонами 3 и 19 гена *DMD*. Делеции в этой зоне полностью или частично нарушают связывание актина аминоконцевым доменом, а также удаляют часть стержневого домена. Делеции некоторых экзонов вызывают мутацию со сдвигом рамки считывания, что приводит к преждевременному стоп-кодону, изменяющему синтез белка дистрофина посредством процесса трансляции. Некоторые экзоны мутируют наиболее часто. Так, в экзоне 51 наблюдается около 14% всех мутаций при ПМД Дюшенна и 21% делеций экзонов. За ним следует экзон 53, на который приходится 10% всех мутаций ПМД Дюшенна и 15% делеций экзонов. В экзоне 45 выявляется 9% от общего количества мутаций ПМД Дюшенна и 13% делеций экзонов, а в экзонах 43 и 44 – по 7% всех мутаций ПМД Дюшенна и 13% делеций экзонов. Точковые мутации встречаются примерно в 26% случаях ПМД Дюшенна. Они представляют собой нонсенс- и миссенс-мутации, мутации сайтов сплайсинга и средние интронные мутации. Спектр мутаций при ПМД Дюшенна также включает 10–15% экзонных и интронных дупликаций [3,4,6].

Имеются данные о том, что локализация мутаций в гене *DMD* обуславливает различие в скорости наступления потери способности к самостоятельному передвижению пациента. В исследовании по оценке 36-месячных изменений по шкале North Star Ambulatory Assessment (шкала «Северная Звезда») (NSAA) и шестиминутному тесту ходьбы (6MWT) у пациентов с ПМД Дюшенна, подходивших для терапии путём пропуска экзонов 44, 45, 51 или 53, было отмечено, что подгруппы пациентов с мутациями в 44 и 45 экзонах, имели лучшие исходные показатели и их снижение произошло в более позднем возрасте по сравнению с пациентами, имевшими мутации в экзонах 51 и 53. После 7-летнего возраста во всех подгруппах наблюдалось некоторое снижение показателей функциональных тестов, но величина изменений была разной. Негатив-

ные изменения у пациентов с мутациями в экзонах 44 или 45 (-7 баллов), были меньшими, чем наблюдаемые у пациентов после 7 лет с мутациями в экзонах 51 и 53 (-16 и -13, соответственно). Различия в снижении двигательной активности пациентов с различными локализациями мутаций были также подтверждены наблюдением, что у пациентов с мутациями в экзонах 44 и 45 потеря способности передвигаться происходила реже (44 = 6%, 45 = 12%), чем у пациентов с мутациями в экзонах 51 и 53 (37% и 32%). В целом, баллы по NSAA ниже 6, указывающие на значительное ограничение функций, чаще наблюдались у пациентов с мутациями в экзонах 53 и 51 (32% и 42%, соответственно) и встречались уже в возрасте 8–9 лет, в то время как такие низкие оценки наблюдались только у трех пациентов с пропуском экзона 45 в возрасте от 9 до 12 лет [3, 4, 6, 9].

Основной терапией ПМД Дюшенна являются глюкокортикостероиды (ГКС). Пациенты с ПМД Дюшенна, получающие комплексное лечение, живут дольше благодаря использованию ГКС, кардиологическому лечению и вентиляции легких [6, 8].

В настоящее время разрабатывается большое число терапевтических подходов к лечению ПМД Дюшенна, целью которых является увеличение экспрессии дистрофина и улучшение клинического статуса пациента. Некоторые из этих лекарственных препаратов уже внедрены в клиническую практику.

Терапевтический подход с пропуском экзонов основан на том, что мутации с нарушением рамки считывания приводят к тяжелой ПМД Дюшенна, тогда как мутации с сохранением рамки считывания приводят к более мягкой миодистрофии Беккера. Целью экзон-скиппинга является восстановление рамки считывания транскрипта с последующей продукцией частично функциональных вариантов дистрофина. Восстановление рамки считывания достигается с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, химически представляющих собой фосфородиамидатные морфолиноолигомеры (ФМО), небольшие фрагменты модифицированной РНК, которые специфически связываются с экзон-мишенью во время сплайсинга пре-мРНК. Это связывание предотвращает включение экзона в мРНК. ФМО очень малы (20–30 нуклеотидов) и должны регулярно вводиться пациенту в системный кровоток [3, 9]. Терапия методом пропуска экзонов в настоящее время не позволяет восстанавливать количество дистрофина в полной объеме. Однако, как показали результаты исследований de Feraudy с соавт., даже очень низкие уровни дистрофина (вплоть

до <0,5%) могут обеспечить более мягкий фенотип заболевания по большинству оцениваемых клинических исходов, включая возраст, при котором наступает потеря способности передвигаться [10].

Сегодня имеется клинический опыт применения препаратов для пропуска (скиппинга) экзона 51 (препарат этеплирсен), экзона 53 (препараты голодирсен и вилтоларсен) и экзона 45 (препарат касимерсен). Препараты для пропуска экзонов 51 и 53 продемонстрировали достоверное положительное влияние на сохранение двигательной функции, улучшение респираторных показателей, коррелирующие с увеличением выработки дистрофина у пациентов с ПМД Дюшенна [4].

Касимерсен представляет собой ФМО, предназначенный для обхода мутаций сдвига рамки считывания в экзоне 45 гена *DMD* и производства внутренне укороченного, но функционального белка дистрофина у пациентов [11]. Препарат касимерсен одобрен Food & Drug Administration (FDA — Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США) 25 февраля 2021 года для лечения ПМД Дюшенна у пациентов с подтвержденными мутациями в гене *DMD*, подходящими для терапии пропуском 45 экзона.

На основании результатов клинического исследования NCT02530905 и промежуточных данных исследования NCT02500381 (48 недель наблюдения) продемонстрирована безопасность касимерсена. Показано, что большинство нежелательных явлений, которые развивались при внутривенных инфузиях в течение 144 недель были легкой (87%) и умеренной тяжести (10%). Ни одному из пациентов, участвующих в исследовании, не потребовалось снижение дозы или прекращение лечения препаратом касимерсен из-за нежелательных явлений. Серьезные нежелательные явления были зафиксированы у 4 пациентов и были связаны с наличием центрального венозного порта. Не было зарегистрировано признаков нефротоксичности и клинически значимых лабораторных отклонений или ухудшения показателей ЭКГ и ЭХО-КГ.

Было показано что средний уровень дистрофина достоверно увеличился с 0,93% исходно до 1,74% к 48 неделе лечения касимерсеном ($p < 0,001$). Отмечалась достоверная положительная корреляция между пропуском экзона 45 и выработкой дистрофина (корреляция Спирмена, 0,627; $p < 0,001$). Результаты иммунофлуоресценции соответствовали правильной локализации восстановленного белка дистрофина в сарколемме у пациентов, получавших касимерсен [11–19].

Исследование ESSENCE, 4045–301 (NCT02500381, начато 28 сентября 2016) в настоящий момент продол-

жается. Полный набор пациентов для этого исследования был завершен в декабре 2022 года, ожидаемая дата завершения — 03 октября 2025 года [16,17]. В настоящий момент завершено клиническое исследование III фазы NCT03532542 (дата завершения 26 июля 2023 года). Имеются промежуточные данные по безопасности и эффективности касимерсена у 11 пациентов с ПМД Дюшенна, принимавших участие в исследовании NCT02530905 (набор с 2015 г. по 2018 г.), впоследствии включенных в открытое долгосрочное расширенное исследование NCT03532542 (начато в 2016-м, завершено в 2023-м). Продолжительность лечения касимерсеном у пациентов во время этих клинических исследований достигала 6 лет [18,19].

Проанализирована группа наиболее тяжелых пациентов, проходивших не более 300 м, с использованием теста 6-минутной ходьбы, оценки долгосрочного влияния касимерсена на прогностически значимые клинические проявления заболевания (дыхательная функция), оценено влияние времени терапии касимерсеном на результаты лечения. Функция легких является явным маркером функции скелетных мышц у пациентов с ПМД Дюшенна и ключевым функциональным показателем у пациентов с этим заболеванием. Форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ) является лучшей оценкой функции всех дыхательных мышц [19]. Основной конечной точкой в представленном выше анализе NCT03532542 явился процент прогнозируемой ФЖЕЛ (ФЖЕЛ%р), который представляет собой ФЖЕЛ, скорректированную с учетом возраста и роста пациента. Средний показатель ФЖЕЛ%р у пациентов с ПМД Дюшенна имеет линейное ежегодное снижение в возрасте от 10 до 18 лет, независимо от применения ГКС [19]. В модели, скорректированной с учетом исходных возраста и значения ФЖЕЛ%р, расчетный среднегодовой темп снижения ФЖЕЛ%р составил 6,06 процентных пунктов в контрольной когорте и 4,51 процентных пунктов у пациентов, получающих касимерсен. Разница составила 1,55 процентных пункта (SE 0,91 процентных пункта, $p = 0,09$) в пользу пациентов, получавших касимерсен; наибольшая разница в расчетном среднегодовом снижении ФЖЕЛ%р отмечалась в подгруппе пациентов, начавших лечение в возрасте 10–15 лет (1,84, $p = 0,05$) [19].

Безопасность применения препарата касимерсен была изучена в клиническом исследовании NCT02530905 ($n = 12$): многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании фазы 1/2 с эскалацией дозы и последующим открытым периодом изучения касимерсена у пациентов

с ПМД Дюшенна на поздних стадиях. За двойным слепым плацебо контролируемым периодом титрации дозы (12 недель) следовал открытый период лечения (до 148 недель) [18]. Большинство нежелательных явлений, которые развивались при еженедельных внутривенных инфузиях касимерсена в течение 148 недель, было легкой степени тяжести (91%). Не было пациентов, которым потребовалось прекращение лечения или снижение дозы касимерсена из-за нежелательных явлений. Серьезные нежелательные явления были зафиксированы у трех пациентов, получавших касимерсен в дозе 30 мг/кг, которые были расценены, как не связанные с лечением, разрешились во время исследования и не повторялись при дальнейшем применении препарата. Отсутствовали признаки почечной токсичности. Не было клинически значимых лабораторных отклонений или ухудшения показателей ЭКГ и ЭхоКГ [18].

В клиническом исследовании ESSENCE (NCT02500381) зарегистрированы нежелательные явления, которые наблюдались у более чем 20% пациентов, получавших касимерсен, и не менее чем в 5% чаще, чем в группе плацебо: инфекции верхних дыхательных путей, кашель, повышение температуры тела, головная боль, боль в суставах, боль в ротоглотке. Другими нежелательными явлениями, которые возникали у более чем 10% пациентов, получавших касимерсен, и не менее чем в 5% чаще, чем в группе плацебо, были боль в ушах, тошнота, ушная инфекция, боль в месте инъекции, головокружение. В этом клиническом исследовании также не было пациентов, прекративших лечение из-за развития нежелательных явлений, связанных с касимерсеном [19].

Несмотря на сложность и затратность разработки генотерапевтических препаратов, они постепенно входят в практическую медицину. К настоящему времени наибольшие успехи достигнуты в лечении прогрессирующих ПМД Дюшенна. К настоящему моменту на основании имеющихся данных клинических исследований доказана эффективность и положительная оценка соотношения пользы и риска препарата касимерсен для пропуска экзона 45 при ПМД Дюшенна [4].

В Российской Федерации с 2022 года появилась возможность применения препарата касимерсен МНН у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, подходящих под экзон-скиппинг экзона 45 (таблица №1). Наш небольшой опыт был ограничен тем, что препарат касимерсен МНН не зарегистрирован на территории РФ, а Благотворительный Фонд «Круг Добра» не включил препарат в перечень препаратов, обеспечивающихся за счет средств фонда.

По нашим данным применение препарата касимерсен МНН было безопасно, пациенты хорошо переносили проводимую патогенетическую терапию, за время наблюдения у пациентов не было зарегистрировано нежелательных явлений, напрямую связанных с приемом препарата. Так же как не было получено каких-либо данных о нефротоксичности препарата.

Всем пациентам проводилась патогенетическая терапия препаратом касимерсен в дозе 30 мг/кг внутривенно капельно в течение 1 часа 1 раз в неделю под контролем анализов и функции почек (общий анализ мочи 1 раз в месяц, в биохимическом анализе крови оценивались цистатин С и отношение белка к креатинину каждые 3 месяца). Все пациенты продолжали получать все необходимые стандартные методы терапии и ухода за пациентами с ПМД Дюшенна, а именно: ежедневный прием ГКС, препаратов кальция, витамина Д3, суставная гимнастика с целью профилактики контрактур крупных суставов, ЛФК и др.

У 4 пациентов с ПМД Дюшенна на амбулаторной стадии отмечается стабилизация или замедление прогрессирования заболевания причем у одного из них, мальчика, находящегося на ранней амбулаторной стадии болезни, которому патогенетическая терапия была инициирована в возрасте 7 лет, констатирована выраженная положительная динамика в виде прироста дистанции на 140 метров по результатам 6-ти минутного теста ходьбы и увеличения на 10 баллов по шкале «Северная Звезда». 2 пациента на ранней и поздней неамбулаторных стадиях ПМД Дюшенна продемонстрировали замедление прогрессирования заболевания, стабилизацию.

Таким образом, раннее применение касимерсена обуславливает лучший ответ на терапию, выраженный в приросте показателей по функциональным шкалам, что объясняется большей сохранностью мышечных волокон. Полученные результаты подтверждают необходимость раннего выявления заболевания и начала патогенетического лечения с соблюдением стандартных методов терапии и ухода.

Заключение

Представлен российский опыт применения препарата касимерсен у пациентов с ПМД Дюшенна. Даже если будут применены все доступные на сегодняшний день патогенетические препараты для лечения пациентов с ПМД Дюшенна (аталурен, этеплирсен, голодирсен, вилтоларсен, казимерсен), все равно до 70% пациентов с ПМД Дюшенна останутся без терапии.

Таблица. Российский опыт применения препарата касимерсен у пациентов с ПМД Дюшенна

Table. Russian experience of using casimersen in patients with DMD

№ Пациента / мутация в гене <i>DMD</i>	Возраст на момент начала терапии	Стадия ПМД Дюшенна	Прием ГКС	Длительность терапии касимерсеном	Двигательная активность	Переносимость
№1 / del 46-51	9 лет	Ранняя неамбулаторная	Да	12 месяцев	Стабильная, без ухудшения (замедление прогрессирования)	Хорошая
№2 / del 46-48	7 лет	Ранняя амбулаторная	Да	9 месяцев	Положительная динамика (+140 м 6MWT; +10 б. NSAA)	Хорошая
№3 / del 46-47	13 лет	Поздняя амбулаторная	Да	7,5 месяцев	Положительная динамика (-25 м 6MWT; +2 б. NSAA)	Хорошая
№4 / del 46-47	9 лет	Поздняя амбулаторная	Да	7,5 месяцев	Замедление прогрессирования (-61 м 6MWT; -5 б. NSAA)	Хорошая
№5 / del 44	15 лет	Поздняя неамбулаторная	Да	6 месяцев	Положительная динамика (+2 б. PUL)	Хорошая
№6 / del 18-44	7 лет	Ранняя амбулаторная – поздняя амбулаторная	Да	6 месяцев	Относительная стабилизация (-25 м 6MWT; +1 б. NSAA)	Хорошая

Примечание: 6MWT – 6-ти минутный тест ходьбы, NSAA – North Star Ambulatory Assessment (шкала «Северная Звезда»), PUL – Performance of the Upper Limb (шкала по оценке двигательных функций верхних конечностей)

Эффективная диагностика ПМД Дюшенна позволит достичь лучших результатов лечения и улучшения качества жизни пациентов и их семей. Раннее выявление ПМД Дюшенна играет важную роль в выборе патогенетического лечения и внедрения стандартов ведения пациентов, куда входят раннее назначение ГКС, проактивное назначение кардиопротективной терапии, профилактика и лечение остеопороза витамином Д3 и бисфосфонатами, а также регулярные занятия с физическим терапевтом. Наиболее эффективным, с нашей точки зрения, будет назначение патогенетической терапии пациентам с ПМД Дюшенна, которым такая терапия показана по результатам ДНК-диагностики, на ранней амбулаторной стадии, у них будет суммироваться эффект от приема ГКС и применения патогенетической терапии касимерсеном или другими препаратами в зависимости от результата молекулярно-генетического обследования, что позволит не только максимально продлить амбулаторную стадию заболевания, но и окажет значимое положительное воздействие на профилактику кардиомиопатии, дыхательной недостаточности и остеопороза. Для пациентов с ПМД Дюшенна, находящихся на неамбулаторных стадиях заболевания,

одной из важнейших целей становится стабилизация или приостановка прогрессирования, которые мы увидели у наших пациентов. На втором месте стоит борьба с осложнениями основного заболевания: остеопорозом, дилатационной кардиомиопатией, сердечной и легочной недостаточностью, и в этом случае соблюдение стандартов ведения пациентов с ПМД Дюшенна, применение ГКС, а также патогенетической терапии касимерсеном может приводить к отсрочке наступления этих грозных осложнений.

Литература

1. Drousiotou A., Ioannou P., Georgiou T., et al. Neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy: a novel semiquantitative application of the bioluminescence test for creatine kinase in a pilot national program in Cyprus. *Genet Test* 1998; 2: 55–60.
2. Emery A.E. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 19–29.
3. Duan D., Goemans N., Takeda S., Mercuri E., Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):13. doi: 10.1038/s41572-021-00248-3.
4. Happi Mbakam C., Lamothe G., Tremblay J.P. Therapeutic Strategies for Dystrophin Replacement in Duchenne Muscular Dystrophy. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:859930. doi: 10.3389/fmed.2022.859930

5. Hoffman E.P., Brown R.H. Jr, Kunkel L.M. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51: 919–28.
6. Клинические рекомендации «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера». <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/773>.
7. Poysky J., Behavior in DMD Study Group. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8–9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 986–94.
8. Ryder S., Leadley R.M., Armstrong N., et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):79.
9. Coratti G., Pane M., Brogna C., et al. North Star Ambulatory Assessment changes in ambulant Duchenne boys amenable to skip exons 44, 45, 51, and 53: A 3 year follow up. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253882. doi: 10.1371/journal.pone.0253882
10. de Feraudy Y., Ben Yaou R., Wahbi K., et al. Very Low Residual Dystrophin Quantity Is Associated with Milder Dystrophinopathy. *Ann Neurol*. 2021;89(2):280–292. doi: 10.1002/ana.25951.
11. Shirley M. Casimersen: First Approval. *Drugs*. 2021;81(7):875–879. doi: 10.1007/s40265-021-01512-2.
12. Iannaccone S. et al. Casimersen in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 45 Skipping: Interim Results From the Phase 3 ESSENCE Trial. *World Muscle Society Congress 2022. Neuromuscular Disorders 32 (2022) S42–S136*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2022.07.248>.
13. Iannaccone S. et al. Casimersen in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 45 Skipping: Interim Results From the Phase 3 ESSENCE Trial. Presented at the Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Conference, March 13–16, 2022, Nashville, TN. <https://investorrelations.sarepta.com/static-files/d6ad5b34-752b-4d8b-ba15-bfa88394296f> Access date 18.12.2023
14. Iannaccone S. et al. Casimersen in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 45 Skipping: Interim Results From the Phase 3 ESSENCE Trial. Presented at the 27th International Hybrid Annual Congress of the World Muscle Society; October 11–15, 2021; Halifax, Nova Scotia, Canada. *Neuromuscular Disorders 31 (2021) S47–S162*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2021.07.175>
15. Iannaccone S. et al. Casimersen in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 45 Skipping: Interim Results From the Phase 3 ESSENCE Trial. Presented at the Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Conference, March 12–22, 2023, Dallas, TX & Virtual. <https://www.mdaconference.org/abstract-library/casimersen-in-patients-with-duchenne-muscular-dystrophy-amenable-to-exon-45-skipping-interim-results-from-the-phase-3-essence-trial/> Access date 18.12.2023
16. Wagner K. et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration trial. *Muscle and Nerve*. 2021;64(3):285–292.
17. NCT02500381. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500381>.
18. NCT02530905. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02530905>.
19. NCT03532542. An Extension Study to Evaluate Casimersen or Golodirsen in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03532542>.
3. Duan D., Goemans N., Takeda S., Mercuri E., Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):13. doi: 10.1038/s41572-021-00248-3.
4. Happi Mbakam C., Lamothe G., Tremblay J.P. Therapeutic Strategies for Dystrophin Replacement in Duchenne Muscular Dystrophy. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:859930. doi: 10.3389/fmed.2022.859930
5. Hoffman E.P., Brown R.H. Jr, Kunkel L.M. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51: 919–28.
6. Klinicheskiye rekomendatsii «Progressiruyushchaya myshechnaya distrofiya Dyushenna. Progressiruyushchaya myshechnaya distrofiya Bekkera» [Clinical recommendations “Progressive Duchenne muscular dystrophy. Becker’s progressive muscular dystrophy]. <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/773> (In Russ.)
7. Poysky J., Behavior in DMD Study Group. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8–9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 986–94.
8. Ryder S., Leadley R.M., Armstrong N., et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):79.
9. Coratti G., Pane M., Brogna C., et al. North Star Ambulatory Assessment changes in ambulant Duchenne boys amenable to skip exons 44, 45, 51, and 53: A 3 year follow up. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253882. doi: 10.1371/journal.pone.0253882
10. de Feraudy Y., Ben Yaou R., Wahbi K., et al. Very Low Residual Dystrophin Quantity Is Associated with Milder Dystrophinopathy. *Ann Neurol*. 2021;89(2):280–292. doi: 10.1002/ana.25951.
11. Shirley M. Casimersen: First Approval. *Drugs*. 2021;81(7):875–879. doi: 10.1007/s40265-021-01512-2.
12. Iannaccone S. et al. Casimersen in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 45 Skipping: Interim Results From the Phase 3 ESSENCE Trial. *World Muscle Society Congress 2022. Neuromuscular Disorders 32 (2022) S42–S136*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2022.07.248>.
13. Iannaccone S. et al. Casimersen in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 45 Skipping: Interim Results From the Phase 3 ESSENCE Trial. Presented at the Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Conference, March 13–16, 2022, Nashville, TN. <https://investorrelations.sarepta.com/static-files/d6ad5b34-752b-4d8b-ba15-bfa88394296f> Access date 18.12.2023
14. Iannaccone S. et al. Casimersen in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 45 Skipping: Interim Results From the Phase 3 ESSENCE Trial. Presented at the 27th International Hybrid Annual Congress of the World Muscle Society; October 11–15, 2021; Halifax, Nova Scotia, Canada. *Neuromuscular Disorders 31 (2021) S47–S162*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2021.07.175>
15. Iannaccone S. et al. Casimersen in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 45 Skipping: Interim Results From the Phase 3 ESSENCE Trial. Presented at the Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Conference, March 12–22, 2023, Dallas, TX & Virtual. <https://www.mdaconference.org/abstract-library/casimersen-in-patients-with-duchenne-muscular-dystrophy-amenable-to-exon-45-skipping-interim-results-from-the-phase-3-essence-trial/> Access date 18.12.2023
16. Wagner K. et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration trial. *Muscle and Nerve*. 2021;64(3):285–292.
17. NCT02500381. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500381>.
18. NCT02530905. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02530905>.
19. NCT03532542. An Extension Study to Evaluate Casimersen or Golodirsen in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03532542>.

References

1. Drousiotou A., Ioannou P., Georgiou T., et al. Neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy: a novel semiquantitative application of the bioluminescence test for creatine kinase in a pilot national program in Cyprus. *Genet Test* 1998; 2: 55–60.
2. Emery A.E. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 19–29.