

Патогенетическая терапия мышечной дистрофии Дюшенна. Российский опыт применения вилтоларсена

Д.В. Влодавец¹, С.Б. Артемьева¹, О.И. Глебовская², Ф.И. Нахушева³, Д.В. Айзатулина⁴, Е.В. Гранкин⁵, С.Л. Ипатова⁶, Е.В. Шишкина⁷, Д.Г. Короткова⁸, О.Н. Живаева⁹, Е.В. Сайфуллина¹⁰, Г.В. Трескина¹¹, Д.И. Гукосьян¹², Г.О. Момот¹³, Л.Е. Цынгунуова¹⁴

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

²СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги»; Россия, 194156 Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, 2;

³ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области»; Россия, 127486 Москва, ул. Ивана Сусанина, 1, стр. 1;

⁴ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан»; Республика Татарстан, 420064 Казань, Оренбургский тракт, 138;

⁵ГАУЗ «Областная детская клиническая больница»; Россия, 460006 Оренбург, ул. Рыбаковская, 3;

⁶ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 150042 Ярославль, Тутаевское шоссе, 27;

⁷ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1А;

⁸клиника ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454052 Челябинск, ул. Черкасская, 2;

⁹ГАУЗ ТО «Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; Россия, 625003 Тюмень, Товарное шоссе, 15;

¹⁰ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр»; Россия, 450076 Уфа, ул. Мажита Гафури, 74;

¹¹ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница»; Россия, 163045 Архангельск, проспект Ломоносова, 292;

¹²ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350007 Краснодар, площадь Победы, 1;

¹³ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 2»; Россия, 690021 Владивосток, ул. Черемуховая, 11;

¹⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Дмитрий Владимирович Влодавец mityaus@gmail.com

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – наиболее тяжелая форма наследственных миопатий у мальчиков, вызванная мутациями в гене *DMD*, расположенном на X-хромосоме в локусе Xp21.2–p21.1 и кодирующем белок дистрофин. Наиболее частыми мутациями являются делеции одного или нескольких экзонов (около 70 % случаев), нарушающие рамку считывания и приводящие к синтезу укороченного и нефункционального белка дистрофина, что вызывает распад скелетно-мышечных волокон (рабдомиолиз) и прогрессирующую мышечную слабость. Заболевание клинически манифестирует в возрасте 2–5 лет и быстро прогрессирует до потери способности к самостоятельной ходьбе к 8–12 годам и летального исхода на втором-третьем десятилетии жизни вследствие дыхательной и сердечной недостаточности.

Авторы представляют российский опыт применения генотерапевтического препарата в лечении прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна за счет пропуска 53-го экзона (экзон-скиппинг) на примере единственного зарегистрированного в России препарата этого класса – вилтоларсена (Вилтепсо®).

Ключевые слова: прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, *DMD*, экзон-скиппинг, антисмысловой олигонуклеотид, Вилтепсо®, вилтоларсен, экзон 53

Для цитирования: Влодавец Д.В., Артемьева С.Б., Глебовская О.И. и др. Патогенетическая терапия мышечной дистрофии Дюшенна. Российский опыт применения вилтоларсена. Русский журнал детской неврологии 2025;20(4):34–44.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-34-44>

Pathogenetic therapy for Duchenne muscular dystrophy: Russian experience with viltolarsen

D.V. Vlodavets¹, S.B. Artemyeva¹, O.I. Glebovskaya², F.I. Nakhushcheva³, D.V. Ayzatulina⁴, E.V. Grankin⁵, S.L. Ipatova⁶, E.V. Shishkina⁷, D.G. Korotkova⁸, O.N. Zhivaeva⁹, E.V. Sayfullina¹⁰, G.V. Treskina¹¹, D.I. Gukosyan¹², G.O. Momot¹³, L.E. Tsyngunova¹⁴

¹Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatrics Surgery named after Acad. Yu.E. Veltishev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

²St. Olga Children's City Hospital; 2 Zemledelcheskaya St., Saint Petersburg 194156, Russia;

³Childhood Research Institute of the Ministry of Health of the Moscow Region; 1 Ivana Susanina St., Moscow 127486, Russia;

⁴Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan 420064, Republic of Tatarstan;

⁵Regional Children's Clinical Hospital; 3 Rybakovskaya St., Orenburg 460006, Russia;

⁶Regional Children's Clinical Hospital; 27 Tutaevskoe Shosse, Yaroslavl 150042, Russia;

⁷Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁸Clinic of the South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Cherkasskaya St., Chelyabinsk 454052, Russia;

⁹Children's Treatment and Rehabilitation Center "RELIABLE"; 15 Tovarnoe Shosse, Tyumen 625003, Russia;

¹⁰Republican Medical and Genetic Center; 74 Mazhita Gafuri St., Ufa 450076, Russia;

¹¹Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital; 292 Lomonosova Prospekt, Arkhangelsk 163045, Russia;

¹²Children's Regional Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 1 Ploshchad Pobedy, Krasnodar 350007, Russia;

¹³Children's Clinical Hospital No. 2; 11 Cheremukhovaya St., Vladivostok 690021, Russia;

¹⁴Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Dmitriy Vladimirovich Vlodavets mityaus@gmail.com

Duchenne muscular dystrophy is the most severe form of hereditary myopathies in boys, caused by mutations in the *DMD* gene, located on the X chromosome at the Xp21.2–p21.1 locus and encoding the dystrophin protein. The most common mutations are deletions of one or more exons (about 70 % of cases), which disrupt the reading frame and lead to the synthesis of a shortened and non-functional dystrophin protein, which causes the breakdown of skeletal muscle fibers (rhabdomyolysis) and progressive muscle weakness. The disease clinically manifests at the age of 2–5 years and rapidly progresses to the loss of the ability to walk independently by 8–12 years and death in the second or third decade of life due to respiratory and cardiac failure.

The authors present Russian experience in the use of a gene therapy drug for the treatment of Duchenne muscular dystrophy using the exon skipping method, exemplified by the only registered drug of this class in Russia for Duchenne muscular dystrophy therapy – viltolarsen (Vilteps®).

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, *DMD*, exon skipping, antisense oligonucleotide, Vilteps®, viltolarsen, exon 53

For citation: Vlodavets D.V., Artemyeva S.B., Glebovskaya O.I. et al. Pathogenetic therapy for Duchenne muscular dystrophy: Russian experience with viltolarsen. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(4):34–44. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-34-44>

Введение

Прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) Дюшенна — это наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией в гене *DMD* (кодирующем белок дистрофин), приводящее к нарушению рамки считывания и вследствие этого — к отсутствию и недостаточной функции белка дистрофина [3]. Более легкая форма заболевания — ПМД Беккера — вызывается мутациями, которые сохраняют рамку считывания, приводя к синтезу укороченного, но тем не менее частично функционального белка дистрофина.

По наиболее актуальным научным данным, общемировая заболеваемость ПМД Дюшенна составляет 1:5000 новорожденных мальчиков. Что касается ПМД Беккера, ее распространенность составляет примерно 1 случай на 18–30 тыс. новорожденных мальчиков [10, 26].

Белок дистрофин реализует свои функции путем образования связи между альфа-актином внутри скелетно-мышечных клеток и дистрофин-ассоциированным протеиновым комплексом на сарколемме, что позволяет поддерживать стабильность клеточной стенки [15]. Дистрофин и компоненты дистрофин-ассоциированного протеинового комплекса взаимодействуют

с ионными каналами, необходимыми для поддержания ионного гомеостаза, в частности кальциевого баланса, который имеет решающее значение для правильного сокращения и расслабления мышц [11]. Дистрофин также взаимодействует на мембране с ферментом — нейрональной синтазой оксида азота, регулирующей кровотоков во время физических нагрузок. В отсутствие дистрофина этот механизм не работает, что приводит к плохому кровоснабжению и ишемическому повреждению мышц [34]. Неправильная локализация нейрональной синтазы оксида азота способствует чрезмерной продукции активных форм кислорода и азота. Это вызывает окислительное повреждение белков, липидов и ДНК, в то время как антиоксидантная защита, такая как глутатион, ослабляется [20].

В отсутствие дистрофина не происходит формирование дистрофин-ассоциированного протеинового комплекса, нарушается связь между цитоскелетом и внеклеточным матриксом, что приводит к различным функциональным нарушениям в мышечных клетках. Это, в свою очередь, приводит к нарушению целостности клеточной стенки, излитию содержимого клетки во внеклеточный матрикс и, в конечном итоге, к разрушению мышечной клетки [5, 11, 12, 20, 28, 32, 34, 35].

Разрушение цитоскелета, нарушение регуляции ионов, недостаточное кровоснабжение, окислительный стресс, хроническое воспаление и нарушенная регенерация приводят к прогрессирующей дегенерации клеток поперечнополосатой скелетной мышечной ткани и кардиомиоцитов и их замене жировой и/или фиброзной тканью, что является характерной чертой ПМД Дюшенна [29].

Сам ген *DMD* — один из самых больших генов человека, содержит 79 экзонов [37]. Примерно 60–65 % случаев ПМД Дюшенна и ПМД Беккера обусловлены делециями экзонов в гене *DMD*, хотя причиной могут быть и другие мутации, такие как дупликации (10–15 %) и точечные мутации (до 30 %). Около 1/3 случаев ПМД Дюшенна вызваны новыми (*de novo*) мутациями [10, 23, 26].

Предлагаемая в качестве возможного метода лечения ПМД Дюшенна технология экзон-скиппинга изучается уже более 20 лет. Цель терапии методом пропуска экзонов — восстановить нарушенную открытую рамку считывания транскриптов гена *DMD* у пациентов с ПМД Дюшенна, что позволит синтезировать укороченный на размер делеции белок дистрофин. Таким образом, экзон-скиппинг позволяет клинически перевести агрессивную прогрессирующую форму ПМД Дюшенна в более доброкачественно протекающую форму ПМД Беккера.

Изначально были предложены 3 экспериментальных подхода для осуществления экзон-скиппинга:

редактирование ДНК с помощью CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats — кластерные, регулярно расположенные короткие палиндромные повторы), блокирование сплайсинга с помощью U7 snRNP (small nuclear ribonucleoprotein complex — малый ядерный рибонуклеопротеиновый комплекс, содержащий частицу U7 малой ядерной РНК, который играет ключевую роль в процессинге 3'-конца гистоновых предшественников матричной РНК) и использование антисмысловых олигонуклеотидов (АОН) [7]. Однако первые 2 подхода в настоящее время все еще находятся на стадии доклинических и клинических исследований [14, 40]. Лишь 4 препарата группы АОН для терапии ПМД Дюшенна получили регистрацию в мире и применяются в реальной клинической практике. Терапия методом пропуска экзонов заключается в использовании препаратов АОН, которые связываются с предшественниками матричной РНК во время сплайсинга для модуляции процесса синтеза матричной РНК.

Препарат вилтоларсен (Вилтепсо®), один из препаратов группы АОН, в августе 2024 г. был одобрен Министерством здравоохранения Российской Федерации для применения у российских пациентов. В настоящее время в России это единственный зарегистрированный препарат для терапии пациентов с ПМД Дюшенна методом экзон-скиппинга.

Российский опыт применения препарата вилтоларсен

Согласно инструкции по медицинскому применению, вилтоларсен (Вилтепсо®) — лекарственный препарат, предназначенный для терапии ПМД Дюшенна у пациентов с подтвержденной мутацией гена *DMD*, подходящей для коррективки путем пропуска 53-го экзона, в результате чего синтезируется укороченный на размер делеции, но функционально активный белок дистрофин. Около 50 различных делеций в гене *DMD* поддаются терапии с помощью вилтоларсена. Среди наиболее часто встречающихся — делеции экзонов 45–52, 47–52, 48–52, 49–52, 50–52 и 52.

Препарат вилтоларсен (Вилтепсо®) разработан в Японии компанией Nippon Shinyaku (Киото) совместно с Национальным центром неврологии и психиатрии (Токио). Готовая лекарственная форма препарата вилтоларсен производится в Японии компанией Fujii Yakuhin. В России препарат частично локализован: вторичная упаковка и выпускающий контроль качества осуществляются на заводе группы компаний «Р-Фарм» в соответствии со стандартами GMP (good manufacturing practices — правила надлежащей производственной практики).

В настоящее время в России препарат вилтоларсен получает 91 пациент с ПМД Дюшенна: 90 детей млад-

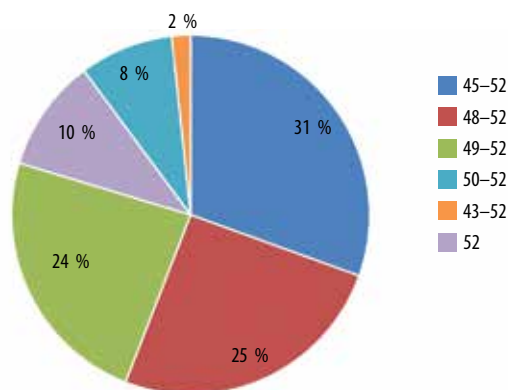


Рис. 1. Распределение делеций экзонов в гене *DMD* у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, получающих вилтоларсен, в Российской Федерации ($n = 59$)

Fig. 1. Distribution of exon deletions in the *DMD* gene in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy receiving viltolarsen in the Russian Federation ($n = 59$)

ше 18 лет и 1 молодой взрослый. Все пациенты — мальчики с наиболее часто встречающимися делециями. Подробная информация о распределении делеций экзонов в гене *DMD* у пациентов с ПМД Дюшенна, получающих вилтоларсен, представлена на рис. 1.

Был проведен анализ частоты встречаемости делеций в гене *DMD* (см. рис. 1). Анализ были доступны 59 из 91 пациента, получающего вилтоларсен.

Наиболее частой мутацией в российской когорте пациентов, получающих терапию вилтоларсеном, оказалась делеция экзонов 45–52 в гене *DMD*, выявленная у 18 (31 %) детей. Следующая по частоте встречаемости — делеция экзонов 48–52 — была выявлена у 15 (25 %) пациентов, а делеция экзонов 49–52 — у 14 (24 %). Изолированные делеции экзона 52 и делеции экзонов 50–52 встречались существенно реже — у 6 (10 %) и 5 (8 %) пациентов соответственно. Делеции экзонов 43–52 составили всего 2 % наблюдений.

Патогенетическая терапия ПМД Дюшенна гено-терапевтическими препаратами не является монотерапией. Терапия препаратом вилтоларсен (Вилтепсо®) проводится на фоне сопутствующей терапии в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами ведения (т. е. на фоне терапии глюкокортикостероидами (ГКС), кардиопротективными препаратами, витамином D₃, коррекции остеопороза и пр.). Доза препарата рассчитывается индивидуально, в соответствии с актуальной массой тела пациента. Рекомендованная доза вилтоларсена составляет 80 мг/кг ежедневно в виде внутривенной инфузии, которая вводится в течение примерно 1 ч. Цель терапии — восстановление открытой рамки считывания и синтез функционального белка дистрофина, вследствие чего происходит замедление прогрессирования ПМД Дю-

шенна и ее переход в клинически более мягкий вариант, схожий с ПМД Беккера.

Вилтоларсен (Вилтепсо®), согласно инструкции по медицинскому применению, не имеет возрастных или функциональных ограничений и может вводиться пациенту с момента установления диагноза и в любом функциональном статусе (амбулаторном или неамбулаторном). Хочется отдельно отметить, что самому маленькому пациенту, получающему вилтоларсен в России, на момент инициации терапии было всего 18 мес. Ребенок отлично переносит терапию, его физическое развитие близко к возрастной норме, и какие-либо нежелательные явления (НЯ) на фоне экзон-скиппинг-терапии в настоящее время не были зарегистрированы. Молодой взрослый, у которого патогенетическая терапия была инициирована в возрасте 21 года, также хорошо, без НЯ переносит лечение. Несмотря на то что этот пациент в возрасте 14 лет (7 лет назад) потерял амбулаторность, вернуть которую существующими методами лечения невозможно, врачи все равно приняли решение рекомендовать проведение патогенетической терапии. Цель терапии в данном случае — замедлить прогрессирование заболевания, а в лучшем случае — стабилизировать дыхательную и сердечную функцию пациента, тем более что проведенные клинические исследования препарата с участием когорты неамбулаторных пациентов доказали такую возможность [18]. Оценивать эффективность проводимого лечения у данного пациента пока нецелесообразно в связи с непродолжительным периодом получения терапии — менее 6 мес.

Многолетний опыт, полученный в ходе клинических исследований (включая 4-летнее открытое исследование), и данные реальной клинической практики в России подтверждают исключительный профиль безопасности вилтоларсена — отсутствие серьезных НЯ, иммуногенности, нефро- или гепатотоксичности при длительном применении препарата [9].

Все препараты группы АОН выводятся почками в основном в неизмененном виде [1, 13]. Хорошо известно, что почки являются основным местом распределения АОН после парентерального введения, именно там достигается более высокая концентрация, чем в любом другом органе, составляющая до 20 % общей введенной дозы [16]. Нефротоксичность АОН в значительной степени обусловлена преимущественным накоплением неизмененного препарата в проксимальных канальцах почек, а также поступлением в почечную паренхиму продуктов метаболического распада АОН, образующихся в других органах-мишенях (прежде всего в печени) [27]. Системные эффекты АОН были широко изучены в доклинических исследованиях, и было показано, что почки являются главным поражаемым органом у грызунов и приматов [19].

Клинически воздействие на почки в основном включает дегенерацию почечных канальцев, гломерулонефрит и протеинурию [39]. Хотя нефротоксичность не наблюдалась в клинических исследованиях с ограниченным числом пациентов, включая NCT02740972 [8], и клинических исследованиях на японской популяции [21, 33], российский регулятор и Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств в США по-прежнему предупреждают в инструкции по применению препарата о потенциальном риске развития нефротоксичности и гломерулонефрита при приеме вилтоларсена [36]. Для контроля безопасности проводимой терапии рекомендуется измерять уровень цистатина С в сыворотке крови перед началом лечения препаратом вилтоларсен и в последующем контролировать его уровень ежеквартально. Если во время лечения обнаруживается стойкое повышение уровня цистатина С, рекомендована консультация нефролога.

Цистатин С более информативен для контроля здоровья почек, чем креатинин, в популяции пациентов с ПМД Дюшенна, поскольку при снижении мышечной массы креатинин теряет свою объективность для оценки состояния почек [2]. Цистатин С характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет верифицировать почечную дисфункцию на субклиническом уровне развития, опережая структурные изменения и тем самым позволяя своевременно корректировать лечение, например инициировать нефропротективную терапию [4, 6, 17, 30, 31, 38, 41].

Бесплатный лабораторный мониторинг у всех пациентов, получающих вилтоларсен ($n = 91$), включает ежеквартальное определение уровня цистатина С — высокочувствительного биомаркера клубочковой фильтрации, независимого от мышечной массы, и 1 раз в 6 мес — контроль уровня витамина D (25-ОН) для профилактики и коррекции вторичного остеопороза на фоне длительной терапии ГКС.

Результаты анкетирования

Для оценки безопасности, переносимости и эффективности терапии вилтоларсеном были проанализированы подробные заключения лечащих врачей и мнения родителей/законных представителей пациентов по поводу проводимой терапии. Оценивались наличие НЯ в процессе получения терапии вилтоларсеном, уровень цистатина С как маркера безопасности терапии и впечатления врачей и родителей/законных представителей пациентов. Эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике функциональных двигательных тестов. Всего в опросе приняли участие 12 врачей, предоставив анонимизированные данные по 20 пациентам.

Переносимость вилтоларсена и удовлетворенность терапией оценивались на основании ответов родителей, врачей и регистрации НЯ лечащими врачами. У 19 (95 %) детей за весь период терапии не были зарегистрированы НЯ, связанные с применением препарата вилтоларсен. У 1 (5 %) пациента отмечались НЯ легкой степени: частые головные боли, частые инфекции верхних дыхательных путей и неприятные ощущения в венах после инфузий. Следует отметить, что эти явления не требовали коррекции дозы препарата, отмены или переносов инфузий.

По наблюдениям лечащих врачей, у большинства пациентов на фоне терапии вилтоларсеном отмечалась стабилизация состояния или положительная динамика: сохранение ранее достигнутых двигательных навыков, отсутствие значимого регресса, увеличение дистанции при проведении теста 6-минутной ходьбы (the 6-minute walk test, 6MWT), улучшение качества выполнения функциональных проб. Лишь у 1 пациента наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне терапии.

Все родители пациентов высоко оценили проводимую терапию, отметили ее эффективность и необходимость продолжения, подчеркнули хорошую переносимость препарата и выразили однозначное желание продолжать лечение в долгосрочной перспективе.

Безопасность проводимой терапии вилтоларсеном

На рис. 2 представлена динамика уровня цистатина С у пациентов, получающих вилтоларсен. Все дети и молодой взрослый, получающие вилтоларсен, имеют возможность бесплатно ежеквартально определять уровень цистатина С, однако не все реципиенты используют эту возможность. В связи с этим анализ безопасности проводимой терапии был осуществлен по результатам динамического наблюдения показателя у 70 пациентов. На протяжении 36 мес терапии значения уровня цистатина С оставались стабильными, в пределах референсного диапазона (0,62–1,11 мг/л). Повышение уровня цистатина С (максимально до 1,25 мг/л) отмечалось только у 2 пациентов. Изначально у 1 пациента в начале терапии был высокий уровень цистатина С, равный 1,25 мг/л, который в процессе терапии снизился до референсных значений. У другого пациента наблюдалось повышение уровня цистатина С спустя 2,5 года терапии вилтоларсеном до 1,14 мг/л.

Повышение уровня цистатина С может быть связано с приемом ГКС на момент терапии вилтоларсеном. В проспективном обсервационном когортном исследовании изучали диагностические возможности цистатина С у пациентов с острым повреждением почек на фоне терапии ГКС, находящихся в критическом состоянии. Оценивали разницу в уровнях цистатина С в группах с гормональной терапией ($n = 240$) и без нее

($n = 960$). Концентрации цистатина С у больных, получавших ГКС, оказались выше по сравнению с пациентами без гормональной терапии (0,940 и 0,810 мг/л соответственно, $p < 0,001$), но при этом ГКС не влияли на диагностическую ценность цистатина С для острого повреждения почек. Авторы не обнаружили дозозависимого эффекта приема ГКС на уровень цистатина С [22]. Причина повышения этого показателя на фоне терапии ГКС — увеличение пролиферации клеток. Поскольку цистатин С — продукт метаболизма всех эукариотических клеток, любая клеточная пролиферация будет способствовать повышению уровня цистатина С в крови. Так, к другим причинам повышения этого показателя, кроме инициации терапии ГКС, можно отнести ожирение, воспалительный процесс, прием больших доз витамина С, прием иммуномодуляторов [1, 13].

Таким образом, данные, собранные на протяжении 3 лет, подтверждают отсутствие нефротоксического эффекта вилтоларсена и обосновывают его применение как безопасного препарата в педиатрической практике.

Эффективность проводимой терапии вилтоларсеном

В исследовании проводилась оценка двигательной функции пациентов с помощью стандартного набора функциональных тестов: 6MWT, времени бега/ходьбы на 10 м, времени вставания из положения лежа, времени подъема и спуска на 4 ступени, а также суммарного балла по системе амбулаторной оценки функциональной активности «Северная звезда» (North Star Ambulatory Assessment, NSAA). Следует отметить, что, поскольку не все пациенты на момент инициации терапии вилтоларсеном сохранили амбулаторный статус и могли выполнить функциональные тесты, для анализа было доступно 15 анкет.

Анализу динамики результатов 6MWT были доступны 15 пациентов. К 4-му измерению медиана дистанции по 6MWT увеличилась на 56 м в сравнении с первичным измерением. К 5-му измерению оценка по 6MWT имелась только у 1 пациента (значение дистанции по тесту — 391 м), поэтому сравнение с предыдущими измерениями не проводилось.

На рис. 3 представлен график, отражающий динамику результатов по 6MWT у пациентов на фоне терапии препаратом вилтоларсен. На данном графике можно выделить 3 пациентов, у которых замечен стабильный прирост дистанции по 6MWT. У 6-го пациента было выявлено увеличение пройденного расстояния на 64 м, у 13-го — на 76,5 м, у 3-го — на 327 м по сравнению с первоначальным измерением.

Таким образом, мы можем наблюдать стабилизацию, а у некоторых детей — даже прирост дистанции по 6MWT, в среднем на 56 м за весь период наблюдения, и стабильный прирост дистанции у 3 пациентов

на более чем 60 м, при этом у 1 пациента наблюдался прирост дистанции на 327 м по сравнению с первичным измерением, что говорит об эффективности терапии вилтоларсеном.

Тест бега/ходьбы на расстояние 10 м в последних исследованиях становится одним из ведущих в определении эффективности проводимой патогенетической терапии, поскольку определяет больше скоростные параметры, нежели выносливость [25]. На рис. 4 представлен график, отражающий время выполнения теста бега/ходьбы на 10 м в динамике у пациентов с ПМД Дюшенна ($n = 12$).

На данном графике можно выделить 2-го пациента, у которого было выявлено уменьшение времени прохождения дистанции 10 м на 1,3 с по сравнению с первоначальным измерением. У 2 пациентов — 4-го и 6-го — наблюдалась стабилизация состояния, а у 5-го пациента — увеличение времени прохождения теста на 1,5 с по сравнению с первичным измерением. Если обобщить результаты проведенных тестов и субъективное мнение лечащих врачей, получается, что на фоне проводимой патогенетической терапии вилтоларсеном отмечается стабилизация состояния пациента, а отрицательная динамика если и существует, то не очень значительная.

Еще одним методом оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с ПМД Дюшенна является время вставания с пола из положения лежа на спине. На рис. 5 представлен график, отражающий этот тест ($n = 9$). На нем можно выделить 2 пациентов, у которых отчетливо видно уменьшение времени выполнения теста. У 9-го пациента было выявлено уменьшение времени вставания с 4 до 2,35 с, а у 5-го — на 0,5 с по сравнению с первичным измерением. У остальных пациентов наблюдалась стабилизация состояния, а у 3 пациентов — увеличение времени прохождения теста: у 6-го пациента — на 1,3 с, у 7-го — на 1,5 с, у 1-го — на 0,5 с по сравнению с первичным измерением. Стоит отметить, что возраст пациентов, у которых наблюдалось увеличение времени прохождения теста, на момент начала терапии вилтоларсеном был больше 6 лет: возраст 6-го пациента составлял 8 лет 10 мес, возраст 7-го — 7 лет 4 мес, возраст 1-го — 9 лет 5 мес. Несмотря на увеличение времени подъема с 0,5 до 1,5 с, с учетом более старшего возраста этих пациентов и более длительного анамнеза заболевания это может свидетельствовать о замедлении темпов прогрессирования мышечной слабости по сравнению с ожидаемым естественным течением ПМД Дюшенна у детей данной возрастной группы.

На рис. 6 и 7 представлены графики, отражающие динамику времени подъема и спуска на 4 стандартные ступени у пациентов с ПМД Дюшенна, вошедших в анализ данных. На этих графиках обращают на себя

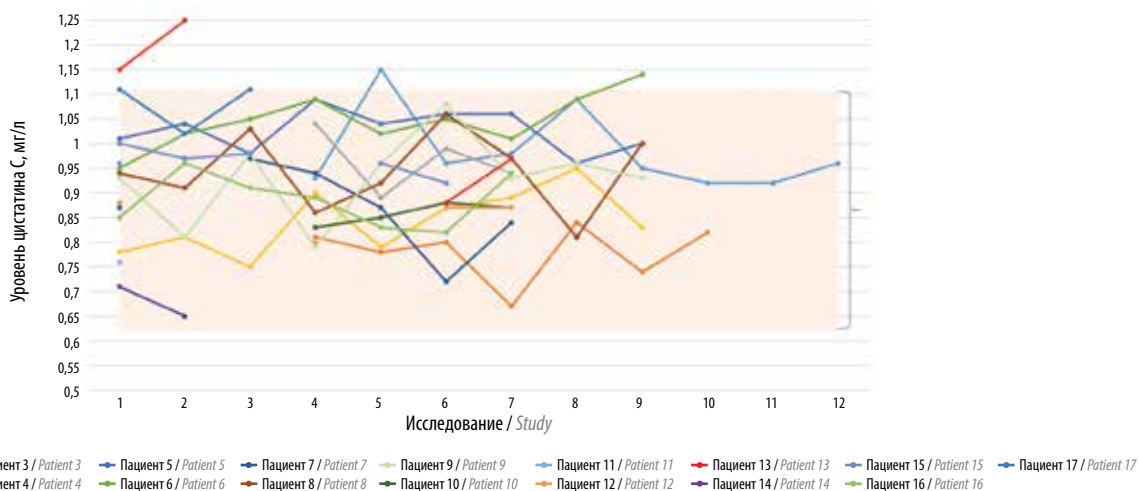


Рис. 2. Динамика уровня цистатина С у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна на фоне терапии вилтоларсеном ($n = 17$)

Fig. 2. Dynamics of cystatin C level in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy during viltolarsen therapy ($n = 17$)

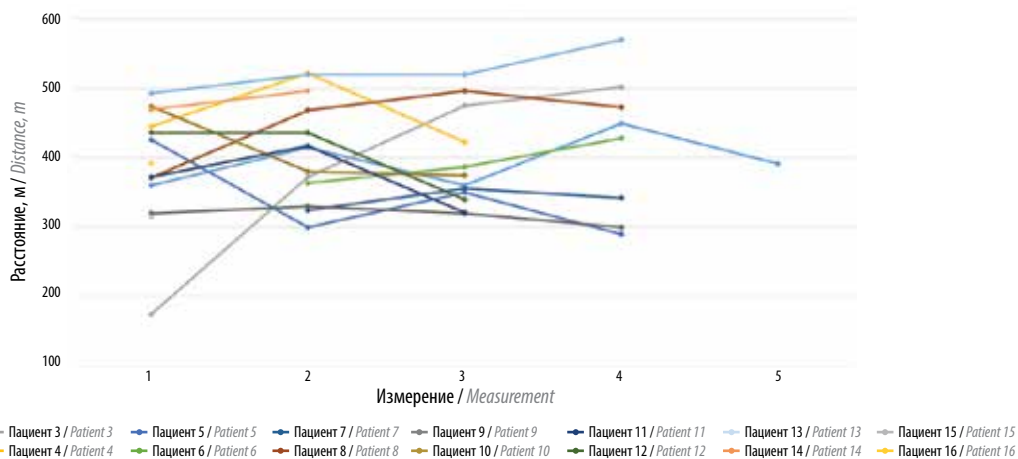


Рис. 3. Динамика результатов теста 6-минутной ходьбы у пациентов, получающих вилтоларсен

Fig. 3. Dynamics of the 6-minute walk test results in patients receiving viltolarsen

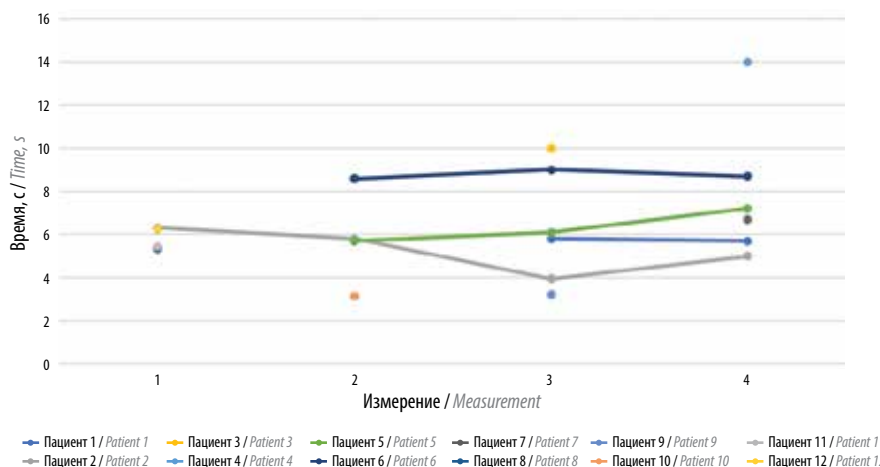


Рис. 4. Динамика времени выполнения теста бега/ходьбы на 10 м у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, получающих вилтоларсен

Fig. 4. Dynamics of the 10-m run/walk test time in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy receiving viltolarsen

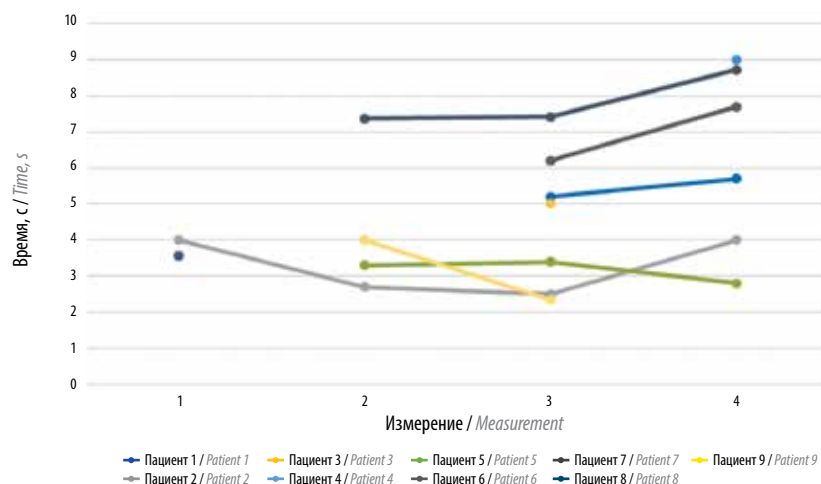


Рис. 5. Динамика времени подъема с пола из положения лежа на спине у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, получающих вилтоларсен

Fig. 5. Dynamics of time to rise from the floor from the supine position in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy receiving viltolarsen

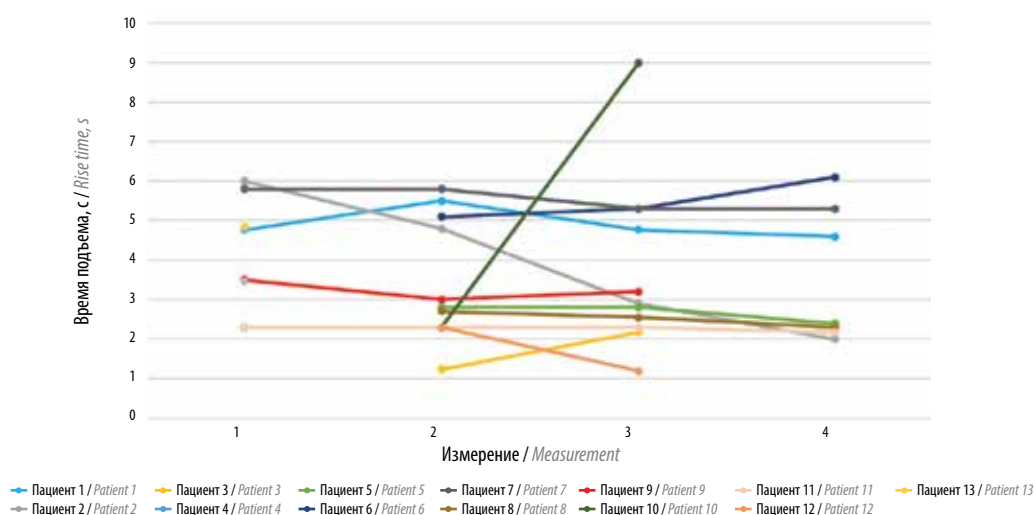


Рис. 6. Динамика результатов теста подъема на 4 стандартные ступени у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, получающих вилтоларсен

Fig. 6. Dynamics of the results of the 4-step ascent test in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy receiving viltolarsen

внимание 2 пациента, у которых время подъема и спуска сократилось на 4 с. У 10-го пациента наблюдалось увеличение времени подъема на 6,3 с, а спуска — на 7,5 с. Однако, поскольку у этого пациента было проведено всего лишь 2 измерения данного теста, делать выводы об отрицательной динамике и прогрессировании заболевания, по мнению авторов, преждевременно, необходим дальнейший мониторинг состояния ребенка. Это подтверждают и другие данные функциональных тестов этого пациента, по которым пройденная дистанция по 6MWT сократилась на 95,7 м, а оценка по NSAA уменьшилась на 7 баллов. Стоит также отметить, что возраст данного пациента на момент начала

терапии вилтоларсеном составлял 9 лет. У остальных пациентов наблюдается стабилизация состояния.

Еще один функциональный тест, по которому можно судить об эффективности проводимой патогенетической терапии, — NSAA. Это функциональная шкала, которая была разработана специально для амбулаторных пациентов с ПМД Дюшенна. Она состоит из 17 пунктов, которые позволяют оценить способность выполнять различные действия: от нахождения в положении стоя (пункт 1) до бега (пункт 17), включая те действия, способность выполнения которых у пациентов с ПМД Дюшенна, как известно, при отсутствии лечения постепенно ухудшается, такие как вста-

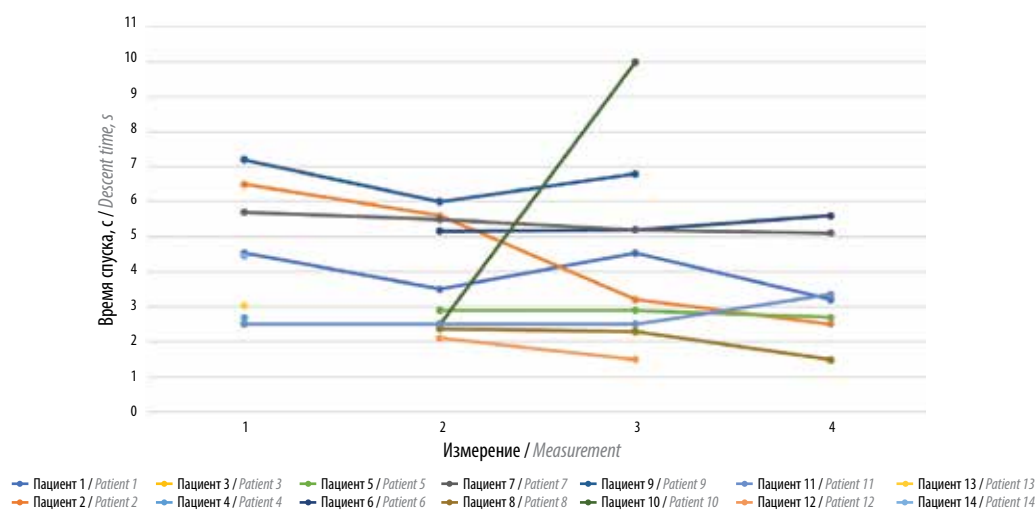


Рис. 7. Динамика результатов теста спуска на 4 стандартные ступени у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, получающих вилтолартсен

Fig. 7. Dynamics of the results of the 4-step descent test in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy receiving viltolarsen

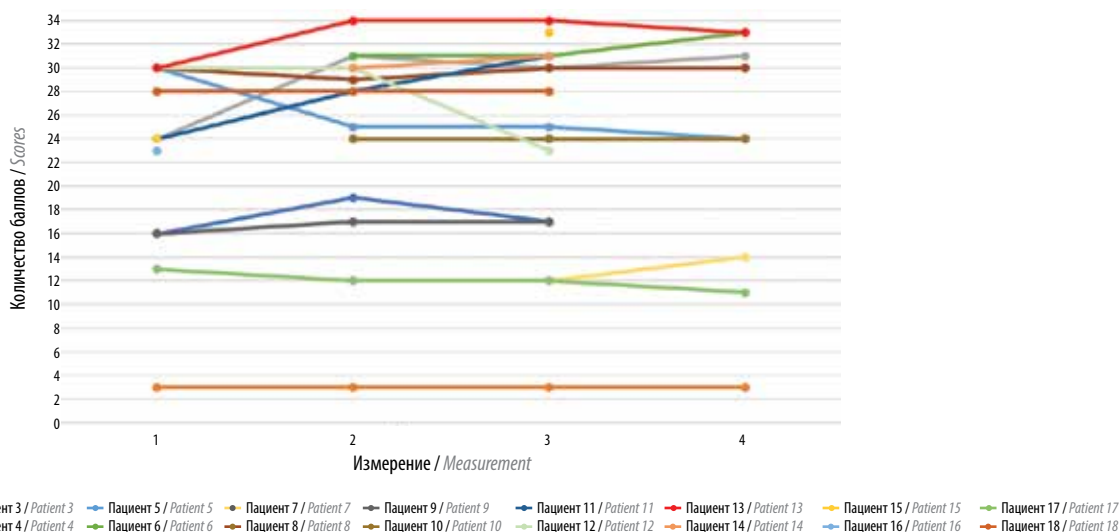


Рис. 8. Динамика показателей по шкале «Северная звезда» у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, получающих вилтолартсен

Fig. 8. Dynamics of the North Star Ambulatory Assessment scores in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy receiving viltolarsen

вание с пола, переход из положения лежа в положение сидя и вставание из положения сидя [24].

На рис. 8 представлен график, отражающий динамику показателей по NSAA у пациентов с ПМД Дюшенна. На данном графике можно выделить 2 пациентов, у которых заметна положительная динамика: у 3-го и 11-го пациентов показатель повысился на 7 баллов (у каждого из них). У 2 пациентов отмечена отрицательная динамика: у 5-го пациента зафиксировано сни-

жение показателя на 6 баллов, у 12-го — на 7 баллов. У остальных пациентов наблюдается стабилизация состояния.

Закключение

Проведенный анализ эффективности показал гетерогенность ответа на патогенетическую терапию вилтолартсеном, при которой у большинства пациентов была достигнута стабилизация двигательной функции

или значительное замедление темпов прогрессирования, а у отдельных детей (преимущественно младшего возраста) зарегистрирован выраженный прирост по ключевым функциональным показателям.

Наиболее вероятные причины положительной динамики:

1. Более ранний возраст на момент инициации терапии вилтоларсеном (5–6 лет), когда в скелетных мышцах и сердце представлен минимальный фиброз и имеется высокая доля сохранившихся мышечных волокон, что позволяет восстановленному дистрофину эффективно защищать и поддерживать мионы.
2. Все клинические исследования патогенетической терапии ПМД Дюшенна проводились на фоне приема стандартных доз ГКС и другой сопутствующей

терапии согласно действующим клиническим рекомендациям и стандартам.

3. Влияние генов-модификаторов на гетерогенность клинических проявлений. Гены-модификаторы — это гены, которые способны изменять проявления генов, отвечающих за фенотип. Мы предполагаем, что выраженность и темп прогрессирования заболевания у каждого отдельного пациента также могут зависеть от наличия определенных полиморфизмов в генах-модификаторах, т. е. от индивидуальных особенностей организма.

Таким образом, наиболее впечатляющие результаты наблюдаются именно у детей, у которых терапия вилтоларсеном была начата в возрасте до 6 лет на фоне ранее назначенных и регулярно принимаемых ГКС и при сохраненной двигательной функции.

REFERENCES

1. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология* 2012;16(1):22–39. Kayukov I.G., Smirnov A.V., Emanuel V.L. Cystatin C in modern medicine. *Nefrologiya = Nephrology* 2012;16(1):22–39. (In Russ.).
2. Катышева О.В., Морозов С.Л. Оценка функции почек на фоне терапии мышечной дистрофии Дюшенна антисмысловыми олигонуклеотидами. *Педиатрия* 2025;13(1):138–47. DOI: 10.34883/pi.2025.13.1.013
Katysheva O.V., Morozov S.L. Assessment of kidney function in the context of Duchenne muscular dystrophy therapy with antisense oligonucleotides. *Pediatrics = Pediatry* 2025;13(1):138–47. (In Russ.). DOI: 10.34883/pi.2025.13.1.013
3. Клинические рекомендации «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна». Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера». 2023. Clinical guidelines “Progressive Duchenne muscular dystrophy. Progressive Becker muscular dystrophy”. 2023. (In Russ.).
4. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Прогностическое значение цистатина С как предиктора развития острого повреждения почек при COVID-19. *Общая реаниматология* 2023;19(2):14–22. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2243
Magomedaliyev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. The predictive value of cystatin C for AKI in patients with COVID-19. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology* 2023; 19(2):14–22. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2243
5. Allen D.G., Whitehead N.P., Froehner S.C. Absence of dystrophin disrupts skeletal muscle signaling: roles of Ca^{2+} , reactive oxygen species, and nitric oxide in the development of muscular dystrophy. *Physiol Rev* 2016;96(1):253–305. DOI: 10.1152/physrev.00007.2015
6. Bagheri S., Esmaeeli M., Ravanshad Y. et al. Cystatin C as a biomarker of acute kidney injury in a group of critically ill children in a pediatric intensive care unit. *J Renal Inj Prev* 2018;7(4):259–63. DOI: 10.15171/jrip.2018.58
7. Bez Batti Angulski A., Hosny N., Cohen H. et al. Duchenne muscular dystrophy: disease mechanism and therapeutic strategies. *Front Physiol* 2023;14:1183101. DOI: 10.3389/fphys.2023.1183101
8. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A. 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. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A. 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
10. Duan D., Goemans N., Taked Sh. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
11. Dubinin M.V., Belosludtsev K.N. Ion channels of the sarcolemma and intracellular organelles in Duchenne muscular dystrophy: a role in the dysregulation of ion homeostasis and a possible target for therapy. *Int J Mol Sci* 2023;24(3):2229. DOI: 10.3390/ijms24032229
12. Dumont N.A., Wang Y.X., von Maltzahn J. et al. Dystrophin expression in muscle stem cells regulates their polarity and asymmetric division. *Nat Med* 2015;21(12):1455–63. DOI: 10.1038/nm.3990
13. Engelhardt J.A. Comparative renal toxicopathology of antisense oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther* 2016;26(4):199–209. DOI: 10.1089/nat.2015.0598
14. Gadgil A., Raczynska K.D. U7 snRNA: a tool for gene therapy. *J Gene Med* 2021;23(4):e3321. DOI: 10.1002/jgm.3321
15. Gao Q.Q., McNally E.M. The dystrophin complex: structure, function, and implications for therapy. *Compr Physiol* 2015;5(3):1223–39. DOI: 10.1002/cphy.c140048
16. Geary R.S., Watanabe T.A., Truong L. et al. Pharmacokinetic properties of 2'-O-(2-methoxyethyl)-modified oligonucleotide analogs in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296(3):890–7.
17. Gharaibeh K.A., Hamadah A.M., El-Zoghby Z.M. et al. Cystatin C predicts renal recovery earlier than creatinine among patients with acute kidney injury. *Kidney Int Rep* 2018;3(2):337–42. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.10.012
18. Harper A.D., Topaloglu H., Mercuri E. et al. Safety and efficacy of viltolarsen in ambulatory and nonambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep* 2024;14(1):23488. DOI: 10.1038/s41598-024-70783-y
19. Henry S.P., Kim T.-W., Kramer-Stickland K. et al. Toxicologic properties of 2-O-methoxyethyl chimeric antisense inhibitors in animals and man. *Antisense drug technology*. CRC Press, 2007. Pp. 345–382.
20. Kim J.H., Kwak H.-B., Thompson L.T., Lawler J. Contribution of oxidative stress to pathology in diaphragm and limb muscles

- with Duchenne muscular dystrophy. *J Muscle Res Cell Motil* 2013; 34(1):1–13. DOI: 10.1007/s10974-012-9330-9
21. Komaki H., Takeshima Y., Matsumura T. et al. Viltolarsen in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients: a phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7(12):2393–408. DOI: 10.1002/acn3.51235.
 22. Liang S., Shi M., Bai Y. et al. The effect of glucocorticoids on serum cystatin C in identifying acute kidney injury: a propensity-matched cohort study. *BMC Nephrol* 2020;21(1):519. DOI: 10.1186/s12882-020-02165-1
 23. Mah J.K., Korngut L., Dykeman J. et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2014;24(6):482–91. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.03.008
 24. Mazzone E.S., Messina S., Vasco G. et al. Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting. *Neuromuscul Disord* 2009;19(7):458–61. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.06.368
 25. McDonald C., Gordish-Dressman H., Signorovitch J. et al. A prognostic score for time to loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy. Presented at the 27th International Hybrid Annual Congress of the World Muscle Society, October 11–15, 2022, Halifax, Nova Scotia, Canada. Poster P68.
 26. Mercuri E., Bönnemann C.G., Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2019;394(10213):2025–38. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32910-1
 27. Migliorati J.M., Liu S., Liu A. et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of US Food and Drug Administration – approved antisense oligonucleotide drugs. *Drug Metab Dispos* 2022;50(6):888–97. DOI: 10.1124/dmd.121.000417
 28. Mokri B., Engel A.G. Duchenne dystrophy: electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. *Neurology* 1998;51(1):1–1-a. DOI: 10.1212/wnl.25.12.1111
 29. Montagna C., Maiani E., Pieroni L. et al. Duchenne muscular dystrophy: integrating current clinical practice with future therapeutic and diagnostic horizons. *Int J Mol Sci* 2025;26(14):6742. DOI: 10.3390/ijms26146742
 30. Pei Y., Zhou G., Wang P. et al. Serum cystatin C, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, klotho and fibroblast growth factor-23 in the early prediction of acute kidney injury associated with sepsis in a Chinese emergency cohort study. *Eur J Med Res* 2022;27(1):39. DOI: 10.1186/s40001-022-00654-7
 31. Roos J.F., Doust J., Tett S.E. et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40(5–6):383–91. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.026
 32. Rosenberg A.S., Puig M., Nagaraju K. et al. Immune-mediated pathology in Duchenne muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2015;7(299):299rv4. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa7322.
 33. Roshmi R.R., Yokota T. Pharmacological profile of viltolarsen for the treatment of duchenne muscular dystrophy: a Japanese experience. *Clin Pharmacol* 2021;13:235–42. DOI: 10.2147/cpaa.s288842
 34. Sander M., Chavoshan B., Harris S.A. et al. Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(25):13818–23.
 35. Sandri M., Coletto L., Grumati P. et al. Misregulation of autophagy and protein degradation systems in myopathies and muscular dystrophies. *J Cell Sci* 2013;126(23):5325–33. DOI: 10.1242/jcs.114041
 36. US Food and Drug Administration. Viltepso (viltolarsen) injection, for intravenous use. Prescribing information ed., 2019.
 37. Venugopal V., Pavlakis S. Duchenne muscular dystrophy. StatPearls Publishing, 2023.
 38. Wang N., Han F., Pan J. et al. Serum Cys C predicts acute kidney injury in patients with acute pancreatitis: a retrospective study. *Arab J Gastroenterol* 2023;24(4):238–44. DOI: 10.1016/j.ajg.2023.09.003
 39. Wu H., Wahane A., Alhamadani F. et al. Nephrotoxicity of marketed antisense oligonucleotide drugs. *Curr Opin Toxicol* 2022;32:100373. DOI: 10.1016/j.cotox.2022.100373
 40. Yokota T. CRISPR therapeutics for Duchenne muscular dystrophy. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1832. DOI: 10.3390/ijms23031832
 41. Yong Z., Pei X., Zhu B. et al. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci Rep* 2017;7(1):41012. DOI: 10.1038/srep41012

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>
 С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.11.2025. **Принята к публикации:** 23.12.2025. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.
Article submitted: 26.11.2025. **Accepted for publication:** 23.12.2025. **Published online:** 00.00.0000.