

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-20-35>

Результаты изучения клинической эффективности вилтоларсена у пациентов с миодистрофией Дюшенна в реальной клинической практике в Российской Федерации

Т.А. Гремякова^{1, 2}, О.И. Гремякова¹, Т.В. Морозова¹, П.В. Гремякова¹, Е.С. Горшкова¹, А.И. Гремяков¹, В.С. Поленова³, О.А. Варнахина², И.Ю. Вдовенко², Т.А. Дворникова², О.И. Зырянова², Г.Е. Сакбаева², А.А. Степанов², Р.А. Шайхутдинов², Е.В. Шредер², Н.Н. Иванов⁴, С.С. Никитин⁵

¹Благотворительный фонд «Гордей»; Россия, 125466 Москва, ул. Соколово-Мещерская, 29;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

³ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 16;

⁴Химический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3;

⁵ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Татьяна Андреевна Гремякова tag@dmd-russia.ru

Введение. Представлен российский опыт клинического применения генотерапевтического препарата в лечении прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна путем пропуска экзона 53 на примере единственного зарегистрированного в России препарата этого класса – вилтоларсена (Вилтепсо®). Он одобрен для лечения пациентов с соответствующими делециями гена *DMD*, однако реальная клиническая эффективность в разных возрастных группах требует уточнения.

Цель исследования – сформировать когорту пациентов на фоне терапии вилтоларсеном и оценить эффективность и безопасность терапии в реальной клинической практике в Российской Федерации в зависимости от возраста ее начала и функционального статуса пациентов.

Материалы и методы. В исследование было включено 48 детей в возрасте от 1,8 до 17,6 года, имеющих варианты делеций, подлежащие коррекции путем пропуска экзона 53 (43–52, 45–52, 48–52, 49–52, 50–52, 52), на фоне терапии вилтоларсеном. Пациенты стратифицированы на 4 когорты: 1) амбулаторные пациенты с началом терапии в возрасте до 4 лет ($n = 4$); 2) амбулаторные пациенты с началом терапии в 4–7 лет ($n = 20$); 3) амбулаторные пациенты с началом терапии в возрасте ≥ 8 лет ($n = 19$); 4) пациенты, неамбулаторные на старте терапии ($n = 5$). Оценивали динамику функциональных тестов и кардиореспираторной функции. Средняя продолжительность терапии составила $2,1 \pm 1,1$ года.

Результаты. Вилтоларсен в зависимости от возраста начала терапии улучшает и/или стабилизирует функциональные показатели и состояние амбулаторных детей с мышечной дистрофией Дюшенна, а также достоверно увеличивает период способности ходить самостоятельно: 18 из 19 пациентов когорты 3 с высоким риском потери амбулаторности (средний возраст $11,6 \pm 1,6$ года) сохранили способность ходить, тогда как пациенты группы контроля утратили функцию в возрасте $8,9 \pm 0,9$ года ($p < 0,01$). Потеря способности ходить у пациентов в изучаемой когорте связана с резкими отклонениями от стандартного развития детей, такими как экстремальное ожирение, скачок роста, кардиореспираторные проблемы. У пациентов, начавших терапию после утраты способности к самостоятельному передвижению, в течение периода наблюдения не отмечено выраженного ухудшения средних показателей сердечной функции и функции внешнего дыхания. Признаков клинически значимого ухудшения функции почек, определяемого по уровню цистатина С, в течение периода наблюдения также не отмечено ($0,896 \pm 0,027$ ($n = 26$) против $0,941 \pm 0,021$ ($n = 47$), $p > 0,05$).

Выводы. Предварительные результаты исследования показали, что вилтоларсен улучшает и/или стабилизирует функциональные показатели амбулаторных детей с МДД, достоверно увеличивает период способности ходить самостоятельно, а у неамбулаторных пациентов стабилизирует кардиореспираторные показатели. Раннее начало комплексного мультидисциплинарного ведения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна является обязательной основой для патогенетической терапии

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, вилтоларсен, пропуск экзона 53, реальная клиническая практика, функциональный тест, патогенетическая терапия

Для цитирования: Гремякова Т.А., Гремякова О.И., Морозова Т.В. и др. Результаты изучения клинической эффективности вилтоларсена у пациентов с миодистрофией Дюшенна в реальной клинической практике в Российской Федерации. Нервно-мышечные болезни 2026;16(1):20–35.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-20-35>

Results of a study on the clinical efficacy of viltolarsen in patients with Duchenne muscular dystrophy in real-world clinical practice in the Russian Federation

T.A. Gremyakova^{1, 2}, O.I. Gremyakova¹, T.V. Morozova¹, P.V. Gremyakova¹, E.S. Gorshkova¹, A.I. Gremyakov¹, V.S. Polenova³, O.A. Varnakhina², I.Yu. Vdovenko², T.A. Dvornikova², O.I. Zyryanova², G.E. Sakbaeva², A.A. Stepanov², R.A. Shaykhutdinov², E.V. Shreder², N.N. Ivanov⁴, S.S. Nikitin⁵

¹Charitable Foundation “Gordey”; 29 Sokolovo-Meshcherskaya St., Moscow 125466, Russia;

²Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

³Russian Scientific and Research Institute for Medical Engineering of Federal Service for Supervision in the Sphere of Public Health; Build. 16, 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁴Department of Chemistry of the Lomonosov Moscow State University; Build. 3, 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

⁵Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Tatyana Andreevna Gremyakova tag@dmd-russia.ru

Background. The authors present the Russian experience of clinical use of a gene therapy drug in the treatment of progressive Duchenne muscular dystrophy through exon 53 skipping, using the only drug of this class registered in Russia, viltolarsen (Viltepso®), as an example. It is approved for the treatment of patients with amenable *DMD* gene deletions, however, real-world clinical efficacy across different age groups requires further clarification.

Aim. To evaluate the efficacy of viltolarsen in real world clinical practice in the Russian Federation, depending on age at treatment initiation and functional status.

Materials and methods. The study included 48 patients aged 1.83 to 17.58 years with deletion mutations correctable by exon 53 skipping (del 43–52, 45–52, 48–52, 49–52, 50–52, 52) treated with viltolarsen. Patients were stratified into 4 cohorts: 1) ambulatory patients who initiated therapy under 4 years of age ($n = 4$); 2) ambulatory patients who initiated therapy at 4–7 years of age ($n = 20$); 3) ambulatory patients who initiated therapy at ≥ 8 years of age ($n = 19$); 4) non-ambulatory patients at therapy initiation ($n = 5$). Standard functional tests, pulmonary function and cardiac function were assessed. Mean treatment duration was 2.1 ± 1.1 years.

Results. Viltolarsen, depending on the age of therapy initiation, improves and/or stabilizes functional parameters in ambulatory children with Duchenne muscular dystrophy, and significantly prolongs the age of ability to walk independently: 18 out of 19 patients in cohort 3 at high risk of loss of ambulation (mean age 11.6 ± 1.6 years old) maintained the ability to walk, whereas control group patients lost this function at 8.9 ± 0.9 years old ($p < 0.01$). Loss of ambulation in the studied cohort was associated with sharp deviations from typical child development: extreme obesity, growth spurts, cardiorespiratory problems. In patients who started therapy after loss of independent ambulation, no marked deterioration in mean cardiac function and respiratory function was observed during the follow-up period. No signs of clinically significant renal function deterioration during the follow-up period, as determined by cystatin C levels, were observed (0.896 ± 0.027 ($n = 26$) versus 0.941 ± 0.021 ($n = 47$), $p > 0.05$).

Conclusion. Preliminary study results have shown that viltolarsen improves and/or stabilizes functional outcomes in ambulatory children with DMD, significantly prolongs the age of independent ambulation, and stabilizes cardiorespiratory parameters in non-ambulatory patients. Early initiation of comprehensive multidisciplinary management of patients with Duchenne muscular dystrophy is required as a mandatory basis for pathogenetic therapy.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, viltolarsen, exon 53 skipping, real world clinical practice, functional test, pathogenetic therapy

For citation: Gremyakova T.A., Gremyakova O.I., Morozova T.V. et al. Results of a study on the clinical efficacy of viltolarsen in patients with Duchenne muscular dystrophy in real-world clinical practice in the Russian Federation. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2026;16(1):20–35. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-20-35>

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) (OMIM: 310200) — это тяжелое наследственное орфанное нервно-мышечное заболевание с X-сцепленным типом наследования, обусловленное мутациями в гене *DMD*, локализованном на Хр21-хромосоме (OMIM: 300377)

[1, 2]. Ген *DMD* отвечает за выработку белка дистрофина, отсутствие которого делает мышечные волокна крайне уязвимыми к повреждениям, что в конечном итоге приводит к их дегенерации и замещению фиброзной и жировой тканью [3].

Болезнь манифестирует в детском возрасте, преимущественно у мальчиков, и характеризуется слабостью мышц проксимальных отделов и псевдогипертрофией икроножных мышц. Течение МДД прогрессирующее: в среднем к 11 годам пациенты утрачивают способность к самостоятельному передвижению, а летальный исход, обусловленный кардиореспираторными осложнениями, обычно происходит в 15–20 лет [1–7].

В настоящее время предложены следующие терапевтические подходы к восстановлению частично функционального дистрофина у пациентов с МДД: 1) доставка генов с использованием вирусных векторов; 2) прочтение стоп-кодона; 3) преобразование вариантов мутаций с нарушением рамки считывания в варианты с ее сохранением путем пропуска экзона (для этого разработано и используется несколько препаратов).

В Российской Федерации доступна патогенетическая терапия МДД, включая вилтоларсен (Вилтепсо®) из группы антисмысловых олигонуклеотидов (одобрен Минздравом России в августе 2024 г.). В настоящее время это единственный зарегистрированный в России препарат для терапии пациентов с МДД путем пропуска экзона.

Вилтоларсен предназначен для связывания с экзон 53 предшественника матричной РНК дистрофина, что приводит к исключению этого экзона во время сплайсинга матричной РНК. Пропуск экзона 53 обеспечивает продукцию внутренне усеченного, но частично функционального белка дистрофина, размер которого уменьшен на величину исходной делеции и длину пропущенного экзона.

Согласно российской статистике, мутации в гене *DMD*, подлежащие коррекции путем пропуска экзона 53, обнаруживаются примерно у 4–6 % пациентов [8].

В настоящей статье представлены результаты клинического мониторинга пациентов с МДД на фоне терапии вилтоларсеном, проведенного с использованием комплекса функциональных тестов.

Цель исследования — сформировать когорту пациентов на фоне терапии вилтоларсеном и оценить эффективность и безопасность терапии в реальной клинической практике в Российской Федерации в зависимости от возраста начала терапии и функционального статуса пациентов.

Материалы и методы

В клиническом мониторинге принимали участие 48 пациентов с генетически подтвержденными вариантами мутаций в гене *DMD*, подлежащими коррекции путем пропуска экзона 53, на фоне терапии вилтоларсеном.

Стратификация когорты пациентов. Клинические когорты формировались на основании возраста пациента и его амбулаторного статуса на момент начала терапии вилтоларсеном. Данный статус определялся по стадии заболевания, зарегистрированной в инди-

видуальной регистрационной карте в соответствии с клиническими рекомендациями по МДД [9], а также по данным о возрасте утраты способности к самостоятельному передвижению (при их наличии).

В исследовании пациенты разделены на 4 клинические когорты: 1) амбулаторные пациенты младше 4 лет ($n = 4$); 2) амбулаторные пациенты 4–7 лет ($n = 20$); 3) амбулаторные пациенты 8 лет и старше ($n = 19$); 4) пациенты, неамбулаторные на старте терапии ($n = 5$).

Сбор данных и наблюдение. Исходные клинико-анамнестические данные были получены ретроспективно из медицинской документации пациентов, а результаты последующего наблюдения — в ходе стационарного обследования и динамических визитов согласно протоколу мониторинга на базе детского высокотехнологичного нейромышечного центра Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации. Временные рамки ретроспективного сбора данных не ограничивались фиксированным периодом наблюдения. После подтверждения соответствия критериям включения в исследование, отсутствия критериев невключения и получения согласия законного представителя пациент считался включенным в клинический мониторинг.

Данные о проводимом лечении, сопутствующих заболеваниях и сопутствующей медикаментозной терапии собирали из первичной медицинской документации. Для применяемых лекарственных препаратов фиксировали международное непатентованное наименование, лекарственную форму, дозу, путь введения, режим и продолжительность терапии.

Сбор данных осуществляли в ходе проспективного клинического мониторинга пациентов с МДД, получавших вилтоларсен, на базе детского психоневрологического отделения Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации. Программа наблюдения включала комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований, выполняемых в условиях стационара. Ретроспективный сбор данных охватывал период от момента непосредственно перед началом терапии вилтоларсеном (ближайшая точка оценки двигательных функций, но не более 1 года с даты проведения функциональных тестов до даты введения первой дозы вилтоларсена) до подписания пациентом или его законным представителем информированного согласия на участие в клиническом мониторинге (табл. 1).

Изучаемая терапия. Пациенты получали терапию вилтоларсеном в рамках рутинной клинической практики согласно инструкции по медицинскому применению, 1 раз в неделю в дозе, рассчитываемой индивидуально, исходя из рекомендованных 80 мг/кг и актуальной массы тела пациента*.

*Регистр лекарственных средств России. Вилтоларсен. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/viltolarsen-4385>.

Таблица 1. Оцениваемые параметры и сроки их регистрации в ходе клинического мониторинга
Table 1. Evaluated parameters and terms of their registration in the course of clinical monitoring

Оцениваемый параметр Parameter assessed	Исходные данные Baseline data	Проспективные данные Prospective data
Получение информированного согласия Obtaining informed consent		
Демографические данные Demographic data	x	—
Антропометрические данные Anthropometric data	x	x
Анамнез основного заболевания Medical history of the underlying disease	x	—
Данные о сопутствующих заболеваниях Comorbidity data	x	x
Данные о сопутствующей терапии Concomitant therapy data	x	x
Оценка критериев включения/невключения Assessment of inclusion/non-inclusion criteria		
Оценка критериев исключения Assessment of exclusion criteria	—	x
Терапия вилтоларсеном Viltolarsen therapy	—	x
Время подъема с пола из положения лежа на спине Time to stand from supine position	x	x
Балл по шкале амбулаторной оценки «Северная звезда» North Star Ambulatory Assessment score	x	x
Время 6-минутной ходьбы 6-minute walk time	x	x
Время ходьбы/бега на 10 м Time to run/walk 10 meters	x	x
Время подъема на 4 ступени Time to climb 4 stairs	x	x
Балл по шкале Брука Brooke scale score	x	x
Функция внешнего дыхания (форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1 с, пиковая скорость выдоха) Pulmonary function (forced vital capacity, forced expiratory volume in 1 s, peak expiratory flow)	x	x
Фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографии Left ventricular ejection fraction by echocardiography	x	x
Уровень цистатина С Cystatin C level	x	x
Общий клинический статус General clinical status	x	x

Отбор пациентов. Критерии включения:

1. Наличие генетически подтвержденного варианта мутаций в гене *DMD*, подлежащего коррекции путем пропуска экзона 53.
2. Пациенты мужского пола в возрасте от 0 до 18 лет.
3. Наличие формы информированного согласия на участие в клиническом мониторинге, подписанной пациентом или его законным представителем до начала сбора и регистрации данных.
4. Пациенты, получающие терапию вилтоларсеном в рамках рутинной клинической практики.
5. Наличие данных предшествующего клинического обследования, выполненного до начала терапии вилтоларсеном, а также медицинской документации, необходимой для оценки динамики состояния и продления терапии.

Критерии невключения:

1. Недостаточная приверженность терапии или регулярное грубое нарушение рекомендаций в прошлом, по мнению врача-исследователя.
2. Наличие любых других подтвержденных генетических нервно-мышечных заболеваний.

Критерии исключения:

1. Отзыв пациентом или его законным представителем информированного согласия на участие в клиническом мониторинге.
2. Прекращение терапии вилтоларсеном до завершения периода наблюдения.
3. Отсутствие достаточного объема клинических данных для оценки эффективности и безопасности терапии.
4. Развитие состояний или выявление заболеваний, способных существенно повлиять на интерпретацию результатов клинического мониторинга, по мнению врача-исследователя.
5. Выявление у пациента других подтвержденных генетических нервно-мышечных заболеваний.

При этом решение о продолжении или прекращении терапии принималось лечащим врачом на основании клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также оценки динамики течения заболевания.

Число пациентов, подлежащих включению в исследование. Изучаемый препарат вилтоларсен предназначен для терапии пациентов с определенными вариантами в гене *DMD*, частота которых значительно ниже общей заболеваемости МДД. Согласно российской статистике, мутации типа делеции, подлежащие коррекции путем пропуска экзона 53, имеются у 4–6 % пациентов с МДД [8]. В российском регистре пациентов с МДД содержится информация о более чем 1400 пациентах, из них 92 получают вилтоларсен, что в на-

стоящее время составляет ориентировочно 4,6 % от всей когорты.

Для получения репрезентативных данных о применении препарата в реальной клинической практике была проанализирована вся когорта пациентов, получающих терапию вилтоларсеном. В мониторинг включили доступную целевую популяцию, а именно пациентов, которым исследуемый препарат назначали в рамках рутинной практики и которые соответствовали критериям отбора. Такой подход позволил сформировать исчерпывающую когорту, что является стандартным методом при изучении редких заболеваний. В результате в клинический мониторинг было включено 48 пациентов с МДД.

Спектр вариантов делеций, подлежащих коррекции путем пропуска экзона 53, в российской когорте из 92 пациентов: 43–52, 45–52, 48–52, 49–52, 50–52, 52**.

Собираемые данные. Для каждого пациента сбор данных осуществляли начиная с исходного визита (нулевой точки) до окончания периода наблюдения. В качестве исходного визита использовали обследование, максимально приближенное к началу терапии вилтоларсеном и выполненное до введения первой дозы препарата. Допускался интервал не более 12 мес между проведением функциональных тестов и началом терапии. При отсутствии результатов функциональной оценки до начала терапии в качестве исходных использовали данные обследования, выполненного в течение первых 6 мес после введения первой дозы вилтоларсена.

В анализ включали как проспективно собранные данные, так и ретроспективные сведения из медицинской документации. Для каждого показателя использовали результаты обследований, полученные в наиболее близкий к началу терапии временной интервал.

Оцениваемые параметры представлены в табл. 2 (отсутствие отдельных показателей у некоторых пациентов было обусловлено особенностями реальной клинической практики и не рассматривалось как отклонение от протокола клинического мониторинга).

В качестве исходных данных использовали значения клинических, функциональных и инструментальных показателей, зарегистрированные до начала терапии вилтоларсеном либо в максимально близкий к ее началу период.

Функциональные двигательные тесты. Оценку двигательных функций (определение балла по шкале амбулаторной оценки «Северная звезда» (North Star Ambulatory Assessment, NSAA) и по шкале Брука, времени подъема с пола из положения лежа на спине (time to stand from supine position, TTSTAND), времени подъема на 4 ступени (time to climb 4 stairs, TTCLIMB), тест

**Полный спектр мутаций, подлежащих коррекции путем пропуска экзона 53, доступен по ссылке: <https://www.cureduchenne.org/wp-content/uploads/2016/11/Duchenne-Population-Potentially-Amenable-to-Exon-Skipping-11.10.16.pdf>.

Таблица 2. Детализация оцениваемых параметров
Table 2. Details of the parameters assessed

Параметр Parameter	Оцениваемые показатели Indicators assessed
Демографические данные Demographic data	Дата рождения; информация о сиблингах; семейный анамнез по основному заболеванию; возраст, когда пациент начал ходить Date of birth; information on siblings; family history of the underlying disease; age when the patient started walking
Антропометрические данные Anthropometric data	Рост; масса тела; индекс массы тела Height; weight; body mass index
Анамнез основного заболевания Medical history of the underlying disease	Возраст появления первых симптомов; дата установления диагноза; стадия болезни на момент установления диагноза; информация о варианте, выявленном в ходе молекулярно-генетического тестирования; возраст начала глюкокортикоидной терапии, название, доза и режим применения препарата; информация об участии пациента в клинических исследованиях вилтоларсена Age at first symptom onset; date of diagnosis; disease stage at diagnosis; information on the variants mutation identified by molecular genetic testing; age at initiation of glucocorticoid therapy, name, dose and regimen of the drug; information on the patient's participation in clinical trials of viltolarsen
Сопутствующие заболевания Comorbidity data	Имеющиеся сопутствующие заболевания Patient's existing comorbidities
Сопутствующая терапия Concomitant therapy data	Кардиотерапия; антирезорбтивная терапия; прием витамина D Cardiac therapy; antiresorptive therapy; vitamin D intake
Терапия вилтоларсеном Viltolarsen therapy	Дата начала терапии вилтоларсеном; информация о пропусках введения вилтоларсена Date of viltolarsen therapy initiation; information on missed viltolarsen doses
Функциональные тесты Functional tests	Время подъема с пола из положения лежа на спине; балл по шкале амбулаторной оценки «Северная звезда»; время 6-минутной ходьбы; время ходьбы/бега на 10 м; время подъема на 4 ступени; балл по шкале Брука для оценки степени сохранности мышечной функции рук Time to stand from supine position; North Star Ambulatory Assessment score; 6-minute walk time; time to run/walk 10 meters; time to climb 4 stairs; Brooke upper extremity function scale score
Функция внешнего дыхания Pulmonary function tests	Форсированная жизненная емкость легких; объем форсированного выдоха за 1 с; пиковая скорость выдоха Forced vital capacity; forced expiratory volume in 1 s; peak expiratory flow
Эхокардиография Echocardiography	Фракция выброса левого желудочка Left ventricular ejection fraction
Лабораторный анализ на цистатин С Laboratory analysis for cystatin C	Уровень цистатина С Cystatin C level
Общий клинический статус General clinical status	Потребность в применении вспомогательных средств передвижения; потребность в респираторной поддержке; информация о проведении физической терапии Need for assistive mobility devices; need for respiratory support; information on physical therapy

ходьбы/бега на 10 м (10-meter timed run/walk test, TTRW), тест 6-минутной ходьбы (six-minute walk test, 6MWT)) проводили по стандартной методике: исходно (в период до начала лечения, максимально близко к первой инъекции препарата) и затем в ходе мониторинговых визитов [9].

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку данных выполняли с использованием валидированного программного обеспечения. Ввод данных осуществлялся в электронную индивидуальную

регистрационную карту, функционирующую на базе валидированной системы сбора данных MainEDC™ от компании DM365.

С учетом наблюдательного характера исследования и гетерогенности клинических когорт статистический анализ носил преимущественно описательный характер.

Количественные показатели представлены числом наблюдений (*n*), средним значением (*M*), стандартным отклонением (*SD*), минимальным и максимальным зна-

чениями. При необходимости рассчитывали 95 % доверительные интервалы. Категориальные показатели представлены в виде абсолютных значений и долей (%).

Основной анализ был направлен на оценку изменений клинических и функциональных показателей относительно исходного уровня. Для амбулаторных пациентов основным критерием эффективности являлся показатель TTSTAND, для неамбулаторных пациентов — балл по шкале Брука.

Дополнительно анализировали динамику показателей TTRW, NSAA, 6MWT, TTCLIMB, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и других доступных параметров. Результаты тестов TTSTAND, TTRW и TTCLIMB представляли как в исходных единицах времени, так и в виде производных показателей скорости: $1/t$ для TTSTAND и TTCLIMB и $10/t$ для TTRW.

Для функциональных тестов TTSTAND, TTRW и TTCLIMB уменьшение времени выполнения рассценивали как улучшение функционального состояния пациента. Для остальных показателей направление изменений интерпретировали в соответствии с клиническим значением соответствующей шкалы или параметра.

Дополнительно был проведен анализ исходных клиничко-демографических характеристик пациентов, включая возраст, антропометрические показатели, варианты в гене *DMD*, стадию заболевания, амбулаторный статус, сопутствующие заболевания и проводимую терапию.

Отдельной дополнительной целью являлось описание характеристик пациентов младшего возраста (до 4 лет) на старте терапии, у которых применимость части стандартных функциональных тестов ограничена и требует специальной интерпретации по сравнению с основной амбулаторной когортой.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 48 пациентов в возрасте от 1,8 до 17,6 года на дату обследования. Все пациенты имели мутации типа делеции, подлежащие

коррекции путем пропуска экзона 53: 43–52 (2 %), 45–52 (27 %), 48–52 (27 %), 49–52 (25 %), 50–52 (6,3 %), 52 (12,7 %). Все пациенты имели мутации, сохраняющие экспрессию дистальных изоформ дистрофина: Dp116 инициируется от промотора в интроне 55, изоформы Dp71 и Dp40 — промотором внутри интрона 62 [10].

В соответствии с особенностями прогрессирования МДД пациенты были стратифицированы на отдельные когорты с учетом возраста и функционального состояния на начало терапии вилтоларсеном (табл. 3).

На момент включения в исследование 45 из 48 пациентов получали длительную глюкокортикостероидную терапию. Трое пациентов младше 3 лет не получали глюкокортикостероиды в связи с возрастом. Дефлазакорт получали 27 (60,0 %) пациентов, преднизолон с последующим переводом на дефлазакорт — 6 (13,3 %), только преднизолон — 12 (26,7 %) пациентов. Антропометрические характеристики исследуемой группы представлены в табл. 4.

Уровень цистатина С как основного показателя нефротоксичности и безопасности терапии определяли на старте терапии. Среднее значение на старте терапии у 26 из 48 пациентов составляло $0,9 \pm 0,13$ мг/л (min–max: 0,64–1,3 мг/л). На дату обследования уровень цистатина С был определен у 47 из 48 участников, среднее значение составляло $0,9 \pm 0,15$ мг/л (min–max: 0,7–1,3 мг/л). Статистически значимых различий между исходными и последующими значениями выявлено не было ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии признаков клинически значимого ухудшения функции почек в течение периода наблюдения.

Когорта 1: амбулаторные пациенты младше 4 лет.

В исследование включены 4 амбулаторных пациента, начавшие терапию вилтоларсеном в возрасте до 4 лет. Средний возраст детей на момент начала терапии составил $2,3 \pm 0,8$ года (min–max: 1,50–3,25 года), средний возраст на дату обследования — $3,4 \pm 0,7$ года (min–max: 2,2–4,0 года), средняя продолжительность приема препарата — $1,0 \pm 0,6$ года, суммарная продол-

Таблица 3. Стратификация пациентов на когорты

Table 3. Stratification of patients into cohorts

Номер когорты Cohort No.	Характеристика когорты Cohort characteristics	Число детей Number of children
1	Амбулаторные пациенты младше 4 лет Ambulatory patients aged <4 years	4
2	Амбулаторные пациенты в возрасте от 4 лет до 7 лет 11 мес 29 дней Ambulatory patients aged 4 years to 7 years 11 months 29 days	20
3	Амбулаторные пациенты в возрасте от 8 лет Ambulatory patients aged ≥8 years	19
4	Пациенты, неамбулаторные на старте терапии Non-ambulatory patients at baseline	5

Таблица 4. Характеристики пациентов, включенных в исследование, и распределение их на когорты
Table 4. Characteristics of patients included in the study and their distribution into cohorts

Когорта Cohort	Исходные данные на начало терапии Initial data at start of therapy				Настоящее исследование (визит 1) Current study (visit 1)				Длительность терапии, лет Therapy duration, years
	Возраст, лет Age, years	Рост, см Height, cm	Масса тела, кг Body weight, kg	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	Возраст, лет Age, years	Рост, см Height, cm	Масса тела, кг Body weight, kg	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	
1 Среднее Mean (SD)	2,3 (0,8)	90,0 (5,7)	12,6 (2,1)	15,4 (0,6)	3,4 (0,7)	91,8 (6,2)	13,9 (1,4)	16,6 (1,5)	1,0 (0,6)
2 Среднее Mean (SD)	5,7 (1,1)	106,8 (9,2)	18,4 (3,4)	16,0 (1,6)	7,7 (1,4)	116,4 (6,5)	25,8 (7,7)	18,8 (4,2)	2,0 (0,9)
3 Среднее Mean (SD)	9,6 (1,2)	125,4 (7,5)	29,6 (6,8)	18,7 (3,7)	11,6 (1,6)	132,8 (6,7)	37,1 (10,1)	20,9 (5,1)	2,0 (0,8)
4 Среднее Mean (SD)	12,7 (2,2)	140,2 (10,5)	37,4 (8,4)	18,9 (3,3)	15,5 (1,6)	155,6 (12,9)	47,2 (9,2)	19,5 (3,5)	2,8 (0,6)

Примечание. SD — стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела.
Note. SD — standard deviation; BMI — body mass index.

жительность терапии в когорте — 4,0 пациенто-лет. Старшему ребенку в группе назначена глюкокортико-стероидная терапия.

Дети младшего возраста (до 4–5 лет) с МДД находятся в фазе активного нейромоторного развития, что может частично компенсировать прогрессирующее мышечное повреждение. В этот период возможен прирост показателей функциональных двигательных тестов,

однако темпы и траектории индивидуально вариабельны и зависят от локализации мутации, глюкокортикостероидной терапии и возраста [11–13].

В данной когорте пациентов результаты функциональных тестов (TTSTAND, NSAA, 6MWT) на старте терапии удалось получить у 1 ребенка, во время обследования — у 3 из 4 детей; TTCLIMB и TTRW выполнены всеми пациентами. Данные представлены в табл. 5.

Таблица 5. Антропометрические данные и результаты функциональных тестов когорты пациентов младше 4 лет
Table 5. Anthropometric data and functional test results of the patient cohort under 4 years of age

Показатель Parameter	Старт терапии Therapy initiation	Настоящее исследование Current study
Средний возраст, лет Mean age, years	2,3 ± 0,8	3,4 ± 0,7
Время подъема с пола из положения лежа на спине, с Time to stand from supine position, s	4,5 (n = 1)	4,4 ± 1,0 (n = 3)
Шкала амбулаторной оценки «Северная звезда», баллы (n = 3) North Star Ambulatory Assessment, points (n = 3)	24 (n = 1)	22,7 ± 1,2 (n = 3)
Тест 6-минутной ходьбы, м (n = 3) Six-minute walk test, m (n = 3)	—	341,2 ± 17,7
Время подъема на 4 ступени, с (n = 4) Time to climb 4 stairs, s (n = 4)	8,2 (n = 1)	8,0 ± 1,4 (n = 4)
Тест ходьбы/бега на 10 м, с (n = 4) 10-meter timed run/walk test, s (n = 4)	—	7,5 ± 0,5
Фракция выброса левого желудочка, % (n = 4) Left ventricular ejection fraction, % (n = 4)	73,0 ± 2,35	68,5 ± 0,50

Е. Mercuri и соавт. (2016) [14] показали, что в возрасте 3 лет только 8 из 17 пунктов NSAA являются «возрастпригодными» для здоровых детей (максимум 16 баллов), тогда как все 17 пунктов теста обычно начинают выполняться с 4 лет. В исследованиях естественной истории детей с МДД в возрасте от 3,5 и 4 лет средние расчетные значения оценки по NSAA составляют 13,4 и 18,0 балла соответственно. Мутации в районе экзона 44–61 снижают показатели по NSAA в среднем на 4,03 балла [12].

В данном исследовании 3 детей имели возраст, соответствующий критериям вышеупомянутой работы ($3,4 \pm 0,7$ года). Средний балл по NSAA на дату обследования составил $22,7 \pm 1,2$, что превышает минимальное клинически значимое различие ($2,5–3,0$ балла). С учетом расположения мутаций к этой разнице можно прибавить еще 4 балла, что делает итоговый результат еще более убедительным. Можно предполагать более благоприятное течение заболевания в младшей возрастной группе детей на фоне патогенетической терапии вилтоларсеном.

Ввиду раннего возраста детей (до 4 лет) полученные результаты функциональных тестов фактически являются исходными; данные в динамике для сравнения доступны только у 1 ребенка. Они будут являться базой для дальнейшего анализа течения заболевания и влияния терапии при продолжении исследования.

Когорта 2: амбулаторные пациенты в возрасте от 4 лет до 7 лет 11 мес 29 дней. В исследование было включено 20 пациентов в возрасте от полных 4 до неполных 8 лет, амбулаторных на начало терапии вилтоларсеном и имеющих мутации, подлежащие коррекции путем пропуска экзона 53.

Средний возраст на момент начала терапии составил $5,7 \pm 1,1$ года (min–max: 4,1–7,8 года), средний возраст на дату обследования — $7,7 \pm 1,4$ года (min–max: 5,1–10,0 года), средняя продолжительность приема препарата — $2,0 \pm 0,9$ года, суммарная продолжительность терапии в когорте — 40,0 пациенто-лет (табл. 6).

В изучаемой когорте отмечаются улучшение двигательных и дыхательных функций, стабильное состояние сердечной функции. Показатели TTSTAND, 6MWT, TTCLIMB лучше в сравнении с исходными данными и превышают расчетные пороги [16], что может свидетельствовать о клинически значимом характере положительных изменений.

В предыдущем исследовании (NCT02740972 [19, 20]) с участием амбулаторных пациентов в возрасте 4–10 лет (средний возраст 7 лет) и сопоставимой группы исторического контроля у мальчиков, получавших вилтоларсен, отмечено значимое улучшение результатов функциональных тестов по сравнению с исходным уровнем, включая TTRW, 6MWT и TTSTAND, что соответствовало порогу минимально клинически значимого различия [18, 21–23]. Сравнение результатов

данного исследования с результатами настоящего исследования представлено в табл. 7.

Таким образом, данные настоящего исследования не только подтверждают положительный эффект терапии вилтоларсеном у детей с МДД данной возрастной категории, продемонстрированный в ранних клинических исследованиях, но и превышают его по ряду показателей.

В когорте присутствуют 2 пациента с избыточной массой тела (43 и 42 кг; индекс массы тела — 27,1 и 29,7 кг/м² соответственно), оба получают глюкокортикостероидную терапию преднизолоном. Средняя масса тела у остальных 18 пациентов — $23,9 \pm 5,5$ кг, индекс массы тела — 17,7 кг/м². Согласно критерию Граббса (z-оценки $>2,5$), оба пациента статистически отличаются от остальных детей когорты ($p < 0,05$).

Наиболее тяжелый пациент утратил способность к самостоятельной ходьбе в возрасте 8 лет 9 мес (через 2,5 года после начала лечения). За время терапии он вырос на 8 см, его актуальный рост — 125 см, тогда как масса тела увеличилась вдвое — на 21,5 кг. Во время обследования в возрасте 9,1 года зарегистрированы нарушения функции внешнего дыхания — критически низкие значения пиковой скорости выдоха (123,6 л/мин), потребовавшие подключения аппарата для асистируемого откашливания, тогда как значения объема форсированного выдоха за 1 с и ФЖЕЛ находятся на компенсированном уровне. Вероятная причина потери амбулаторности на фоне комплексной патогенетической терапии — избыточная прибавка массы тела. Наблюдение за другими пациентами с избыточной массой тела позволит в будущем сделать более убедительные выводы.

Когорта 3: амбулаторные пациенты в возрасте от 8 лет. В исследование было включено 19 амбулаторных пациентов, имеющих варианты мутаций, подлежащие коррекции путем пропуска экзона 53, и начавших терапию вилтоларсеном в возрасте от 8 лет включительно. Средний возраст детей на момент начала терапии составил $9,6 \pm 1,2$ года (min–max: 8,30–13,03 года), средняя продолжительность терапии на дату обследования — $2,0 \pm 0,8$ года, суммарная продолжительность терапии — 38,0 пациенто-лет. На дату обследования 18 (94,7 %) из 19 пациентов когорты сохраняли способность ходить (табл. 8).

Средний возраст детей на дату обследования составил $11,6 \pm 1,2$ года. При МДД данный возраст ассоциирован с высоким риском утраты навыка самостоятельной ходьбы. Динамика показателей за 2 года наблюдения уже не демонстрирует улучшений. В тесте TTSTAND (скорость выполнения теста) наблюдалось клинически значимое ухудшение, превышающее порог минимально клинически значимого различия по сравнению со стартом терапии [16]. В остальных тестах наблюдалось снижение показателей, не достигавшее уровней клинической значимости. У пациентов когор-

Таблица 6. Антропометрические данные и результаты функциональных тестов когорты пациентов в возрасте от 4 лет до 7 лет 11 мес 29 дней
Table 6. Anthropometric data and functional test results of the patient cohort aged 4 years to 7 years 11 months 29 days

Показатель Parameter	Старт терапии Therapy initiation	Настоящее исследование Current study	Разница значений Difference	MCID/MDC
Средний возраст, лет Mean age, years	5,7 ± 1,14	7,7 ± 1,4	2,00	—
Тест подъема с пола из положения лежа на спине, с/(1/с) Test to stand from supine position, s/(1/s)	4,4 ± 2,0 (n = 2)/ 0,25 ± 0,1 (n = 2)	3,7 ± 1,4 (n = 17)/ 0,3 ± 0,1 (n = 17)	−0,4 (n = 2)/ 0,01 ± 0,05 (n = 2)	0,023/0,035*; −0,026−0,023**
Шкала амбулаторной оценки «Северная звезда», баллы North Star Ambulatory Assessment, points	25,0 ± 6,4 (n = 13)	27,7 ± 4,8 (n = 19)	2,1 (n = 13)	2,8*
Тест 6-минутной ходьбы, м Six-minute walk test, m	360,7 ± 54,8 (n = 14)	441,6 ± 61,7 (n = 18)	69,2 (n = 13)	36,3*
Тест подъема на 4 ступени, с/(1/с) Test to climb 4 stairs, s/(1/s)	5,4 ± 0,9 (n = 5)/ 0,19 ± 0,03 (n = 5)	3,3 ± 1,5 (n = 19)/ 0,38 ± 0,18 (n = 19)	−1,8 (n = 5)/ 0,16 (n = 5)	1,3/0,36*
Тест ходьбы/бега на 10 м, с/(1/с) 10-meter timed run/walk test, s/(1/s)	5,7 ± 1,3 (n = 6)/ 0,18 ± 0,04 (n = 6)	4,4 ± 1,0 (n = 19)/ 0,24 ± 0,05 (n = 19)	−1,43 (n = 6)/ 0,06 (n = 6)	−0,212/−0,138**
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	92,5 ± 17,7 (n = 2)	102,4 ± 16,3 (n = 14)	19,0 (n = 2)	—
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	—	I стадия, функциональный класс 2 по классификации New York Heart Association (n = 17) Stage I, functional class 2 by New York Heart Association (n = 17)	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 8: MDC — минимальное достоверное изменение; MCID — минимальная клинически значимая разница (по данным F. Muntoni и соавт. (2024)* [16], T. Duong и соавт. (2021)** [18]).

Note. Here and in table 8: MDC — minimal detectable change; MCID — minimal clinically important difference (according to F. Muntoni et al. (2024)* [16], T. Duong et al. (2021)** [18]).

Таблица 7. Сравнение динамики результатов функциональных тестов по данным клинического исследования вилтолурсена NCT02740972 и настоящего исследования

Table 7. Comparison of changes in functional test results from the viltolarsen clinical trial NCT02740972 versus the present study

Показатель Parameter	Клиническое исследование NCT02740972, группа контроля Trial NCT02740972, control group	Клиническое исследование NCT02740972, группа приема вилтолурсена Trial NCT02740972, viltolarsen group	Настоящее исследование Present study
Скорость ходьбы/бега на 10 м, 1/с 10-meter timed run/walk speed, 1/s	−0,04	+0,23	+0,06 (n = 6)
Тест 6-минутной ходьбы, м Six-minute walk test, m	−65,3	+28,9	+69,2 (n = 13)
Время подъема с пола из положения лежа на спине, с Time to stand from supine position, s	+0,66	−0,19	−0,38 (n = 2)

Таблица 8. Антропометрические данные и результаты функциональных тестов когорты пациентов старше 8 лет
Table 8. Anthropometric data and functional test results of the patient cohort aged 8 years and older

Показатель Parameter	Старт терапии Therapy initiation	Настоящее исследование Current study data	Разница значений Difference	MCID/MDC
Средний возраст, лет Mean age, years	9,6 ± 1,2	11,6 ± 1,6	2,0	—
Тест подъема с пола из положения лежа на спине, с/(1/с) Test to stand from supine position, s/(1/s)	5,9 ± 3,5 (n = 7)/ 0,23 ± 0,12 (n = 7)	10,0 ± 7,2 (n = 16)/ 0,16 ± 0,10 (n = 16)	5,2 (n = 6)/ −0,06 ± 0,10 (n = 6)	0,023/0,035*
Шкала амбулаторной оценки «Северная звезда», баллы North Star Ambulatory Assessment, points	21,4 ± 5,7 (n = 13)	19,9 ± 6,8 (n = 18)	−2,0 (n = 12)	2,8*
Тест 6-минутной ходьбы, м Six-minute walk test, m	400,8 ± 74,2 (n = 17)	391,7 ± 78,8 (n = 16)	−27,3 (n = 14)	36,3*
Тест подъема на 4 ступени, с/(1/с) Test to climb 4 stairs, s/(1/s)	3,7 ± 1,9 (n = 7)/ 0,35 ± 0,19 (n = 7)	6,4 ± 3,4 (n = 18)/ 0,21 ± 0,12 (n = 18)	1,9 (n = 7)/ −0,07 (n = 7)	1,3/0,36*
Тест ходьбы/бега на 10 м, с/(1/с) 10-meter timed run/walk test, s/(1/s)	5,3 ± 1,5 (n = 10)/ 0,21 ± 0,07 (n = 10)	7,4 ± 2,7 (n = 18)/ 0,15 ± 0,05 (n = 18)	1,7 (n = 10)/ −0,04 (n = 10)	−0,212/−0,138 **
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	86,7 ± 7,8	94,7 ± 18,6	+8,0	—
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	—	I стадия, функциональный класс 2 по классификации New York Heart Association (n = 12); II стадия, функциональный класс 3 по классификации New York Heart Association (n = 5) Stage I, functional class 2 by New York Heart Association (n = 12); stage II, functional class 3 by New York Heart Association (n = 5)	—	—

ты отмечается стабильно хорошее состояние дыхательной системы (+8 %). На возрастной интервал 10–12 лет приходится пик функциональных возможностей дыхательной системы у пациентов с МДД — именно в этот период регистрируются максимальные значения ФЖЕЛ [6, 24, 25]. В изучаемой когорте отмечено улучшение показателей функции внешнего дыхания по сравнению с исходными значениями; данные результаты доступны для 6 пациентов. Стабилизация и даже некоторое улучшение дыхательной функции согласуются с данными клинического исследования вилтоларсена, свидетельствующими о положительном влиянии терапии на ФЖЕЛ амбулаторных пациентов [26].

В когорте выявлены пациенты с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью — 5 (26,3 %) из 19, что еще раз подчеркивает необходимость начала кардиопревенции в рекомендуемом возрасте 6 лет.

Единственный пациент в данной когорте, утративший способность ходить, имел максимальный рост в группе (150 см), массу тела 49 кг и индекс массы тела

21,8 кг/м². Потеря амбулаторности произошла в возрасте 11,4 года. При мониторинге отмечены прогрессирование хронической сердечной недостаточности и выраженная отрицательная динамика функции сердца: II стадия, III функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA). Это может свидетельствовать об индивидуальных особенностях ответа пациента на глюкокортикостероидную терапию, возможных нарушениях режима приема препаратов либо о быстром ростовом скачке, спровоцировавшем мышечную слабость и потерю способности ходить самостоятельно; дальнейшее наблюдение позволит получить более точные ответы.

Следует привести и пример выраженного положительного эффекта терапии на течение МДД. Пациент в возрасте 15,5 года (длительность терапии — 2,2 года после завершения клинического исследования) демонстрировал стабильно высокие результаты по всем функциональным тестам на протяжении двухлетнего периода

Таблица 9. Сравнительная характеристика пациентов, получавших терапию вилтоларсеном, и группы контроля
Table 9. Comparative characteristics of patients receiving viltolarsen therapy and the control group

Параметр Parameter	Контрольная группа Control group	Группа терапии вилтоларсеном Viltolarsen group
Число пациентов Patients number	5	19
Мутации в гене <i>DMD</i> <i>DMD</i> gene mutations	43–52	43–52
Число неамбулаторных пациентов Number of non-ambulatory patients	5/5	1/19
Возраст потери амбулаторности, лет Age at loss of ambulation, years	8,9 ± 0,9	11,4

наблюдения. Динамика показателей (исходно/через 2 года) составила: TTSTAND – 5,1/3,1 с, NSAA – 32/29 баллов, 6MWT – 480,6/469 м, TTCLIMB – 2,2/4,5 с, TTRW – 4,13/2,6 с. Столь стабильные и высокие для данного возраста результаты позволяют с высокой вероятностью прогнозировать сохранение амбулаторной функции у пациента в течение ближайших нескольких лет.

В качестве группы контроля для оценки эффективности терапии в отношении сохранения амбулаторной функции были использованы ретроспективные данные 5 пациентов из когорты 4, начавших получать вилтоларсен после утраты способности к самостоятельному передвижению. Спектр вариантов мутаций сравниваемых групп идентичен (табл. 9). Средний возраст потери способности к самостоятельному передвижению в когорте 4 составил $8,9 \pm 0,9$ года. Различие средних значений между сравниваемыми группами составляет 3,4 года и статистически значимо ($p < 0,01$).

Пациенты с МДД, начавшие терапию вилтоларсеном в возрасте ≥ 8 лет (группа высокого риска утраты амбулаторности), через 2 года демонстрировали сохранение способности к самостоятельной ходьбе, стабилизацию показателей большинства функциональных тестов (за исключением снижения скорости в тесте TTSTAND), а также стабильное состояние функции легких. В наблюдаемой когорте 18 (94,7 %) пациентов из 19 сохранили амбулаторный статус на фоне терапии. Учитывая, что способность к самостоятельной ходьбе является ключевым предиктором качества жизни и отсрочки развития тяжелых осложнений МДД, применение вилтоларсена у амбулаторных пациентов данной возрастной группы может рассматриваться как клинически значимая стратегия модификации течения заболевания.

Когорта 4: пациенты, неамбулаторные на начало терапии. В группе исследования 5 подростков начали терапию, будучи в неамбулаторном состоянии. Средний возраст потери способности к самостоятельному передвижению составил $8,9 \pm 0,9$ года (min–max: 8,0–10,0 го-

да), средний возраст начала терапии – $12,7 \pm 2,2$ года (min–max: 10,2–15,4 года), средний возраст пациентов на дату обследования – $15,5 \pm 1,6$ года (min–max: 13,4–17,6 года), средняя продолжительность терапии – $2,8 \pm 0,6$ года (min–max: 2,00–3,34 года), суммарная продолжительность терапии – 14,1 пациенто-лет (табл. 10).

На дату обследования пациенты продолжали оставаться в достаточно стабильном состоянии. Зафиксировано увеличение роста и массы тела пациентов за время терапии, при этом значения индекса массы тела остались на прежнем уровне. Показатели работы сердца и дыхательной системы в среднем остались на прежнем уровне (см. табл. 10). Отмечается хроническая сердечная недостаточность: I стадия, II функциональный класс по классификации NYHA ($n = 1$); II–III стадия, III функциональный класс по классификации NYHA ($n = 1$); II стадия, III функциональный класс по классификации NYHA ($n = 3$). Отмечены стабильные значения ФЖЕЛ: $74,0 \pm 28,6$ % ($n = 3$) в исходной точке и $71,2 \pm 35,1$ % ($n = 3$) во время мониторингового обследования; статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

У 1 из 5 пациентов при обследовании выявлена развернутая стадия дыхательной недостаточности (ФЖЕЛ – 15,7 %; объем форсированного выдоха за 1 с – 18 %; пиковая скорость выдоха – 136,8 л/мин), однако исходные данные по этому пациенту отсутствуют. Другой пациент с выраженной дыхательной недостаточностью оставался стабильным за время терапии по значениям ФЖЕЛ (41,0/41,6 %); остальные параметры – объем форсированного выдоха за 1 с и пиковая скорость выдоха – на старте терапии в медицинской документации представлены не были (при обследовании их значения составили 41,2 % и 190,2 л/мин соответственно). Результаты спирометрии согласуются с данными клинического исследования вилтоларсена у неамбулаторных пациентов – в ходе мониторинга была отмечена стабилизация функциональных пара-

Таблица 10. Антропометрические и функциональные характеристики когорты пациентов, неамбулаторных на старте терапии
Table 10. Anthropometric and functional characteristics of the cohort of patients who were non-ambulatory at baseline

Параметр Parameter	На начало терапии Therapy initiation	Данные текущего исследования Current study data
Возраст, лет Age, years	12,7 ± 2,2 (<i>n</i> = 5)	15,5 ± 1,6 (<i>n</i> = 5)
Возраст потери амбулаторности, лет Age at loss of ambulation, years	8,9 ± 0,9 (<i>n</i> = 5)	—
Рост, см Height, cm	140,2 ± 10,5 (<i>n</i> = 5) (min—max: 127—154)	155,6 ± 12,9 (<i>n</i> = 5) (min—max: 136—169)
Масса тела, кг Body weight, kg	37,4 ± 8,4 (<i>n</i> = 5) (min—max: 25—45)	47,2 ± 9,2 (<i>n</i> = 5) (min—max: 35—56)
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	18,9 ± 3,3 (<i>n</i> = 5) (min—max: 13,9—23,0)	19,5 ± 3,5 (<i>n</i> = 5) (min—max: 15,8—24,9)
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	64,0 ± 8,2 (<i>n</i> = 3)	62,6 ± 2,4 (<i>n</i> = 5, <i>p</i> > 0,05)
Форсированная жизненная емкость легких, % Forced vital capacity, %	74,0 ± 28,6 (<i>n</i> = 3)	71,2 ± 35,1 (<i>n</i> = 3) 58,5 ± 34,7 (<i>n</i> = 5)
Объем форсированного выдоха за 1 с, л/с Forced expiratory volume in 1 s, L/s	103 (<i>n</i> = 1)	66,6 ± 41,4 (<i>n</i> = 5)
Пиковая скорость выдоха, л/мин Peak expiratory flow, L/min	—	220,0 ± 26,2 (<i>n</i> = 5)
Шкала Брука, баллы Brooke scale, points	2,0 (<i>n</i> = 2)	3,0 (<i>n</i> = 2) 3,4 ± 0,6 (<i>n</i> = 5)

метров дыхательной системы [26]. У 3 из 5 пациентов значения ФЖЕЛ превышали критический порог в 50 % от должного, при котором появляется необходимость в респираторной поддержке. Высокий уровень пиковой скорости выдоха у этих пациентов обеспечивает самостоятельное откашливание и отсрочивает необходимость применения аппаратных методов откашливания.

При оценке функции верхних конечностей по шкале Брука у 2 пациентов за период терапии (в среднем 2,7 года) отмечено ухудшение — с 2 до 3 баллов. Средний показатель по всей группе на дату обследования составил 3,4 ± 0,6 балла (*n* = 5); исходные данные 3 пациентов на начало терапии в медицинской документации отсутствовали.

На основе полученных данных и с учетом ограничений (малая выборка, отсутствие и неполнота исходных данных) можно сделать следующие предварительные выводы:

- у пациентов, начавших терапию в неамбулаторном состоянии, за время терапии фракция выброса левого желудочка осталась стабильной, лечение, возможно, способствовало ее сохранению. Следует также отметить, что все пациенты получали лечение глюкокортикостероидами и необходимы-

ми препаратами в рамках комплексной стандартной терапии;

- прослеживается тенденция к ухудшению функции верхних конечностей, однако ввиду малого числа наблюдений (2 пациента) данный результат не позволяет сделать окончательное заключение;
- в группе из 3 пациентов показатели ФЖЕЛ остались стабильными, на фоне терапии не произошло снижения жизненной емкости легких;
- у пациента с выраженной дыхательной недостаточностью терапия ассоциирована с отсутствием прогрессирования по показателям ФЖЕЛ, что может быть расценено как положительный эффект лечения.

Пациенты с делециями, поддающимися терапии методом пропуска экзона 53, исходно имеют худшие респираторные показатели, что следует учитывать при интерпретации эффективности терапии [26]. Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о положительном влиянии терапии вилтоларсеном на неамбулаторных пациентов, что выражается в длительной стабилизации показателей функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем, и подчеркивают важность длительного проспективно-

го мониторинга кардио-, респираторной и двигательной функций у данной категории лиц с МДД.

Возраст начала терапии как фактор, влияющий на клинический исход. Наиболее благоприятные функциональные показатели были зарегистрированы у пациентов, начавших терапию в раннем возрасте. Особый интерес представляет когорта детей младше 4 лет, поскольку для данной возрастной группы опубликованные данные по функциональным тестам при МДД крайне ограничены, а применительно к терапии вилтоларсеном — отсутствуют в доступной литературе. У пациентов 3–4 лет показатели по NSAA существенно превышали расчетные значения, полученные на основании моделей естественного течения заболевания с учетом возраста, локализации мутаций и применения глюкокортикостероидов. Несмотря на малочисленность группы, полученные результаты указывают на перспективность дальнейшего изучения сверхраннего начала патогенетической терапии.

Результаты терапии у амбулаторных пациентов. В когорте пациентов, начавших терапию в возрасте от 4 до 8 лет, зарегистрирована положительная динамика большинства функциональных показателей. Улучшение результатов по NSAA, 6MWT, TTSTAND и TTCLIMB превышало опубликованные значения порога минимально клинически значимого различия для соответствующих тестов. Полученные данные согласуются с результатами клинических исследований вилтоларсена и свидетельствуют о сохранении двигательного потенциала у большинства пациентов данной возрастной группы.

У пациентов, начавших терапию в возрасте 8 лет и старше, отмечалась более выраженная вариабельность результатов. Несмотря на постепенное снижение части функциональных показателей, характерное для естественного течения заболевания, 18 из 19 пациентов сохраняли способность к самостоятельному передвижению на момент обследования. Полученные данные позволяют предположить, что даже при более позднем начале терапии возможно длительное сохранение амбулаторного статуса у значительной части пациентов.

Кардиореспираторные показатели и неамбулаторные пациенты. У пациентов, начавших терапию после утраты способности к самостоятельному передвижению, в течение периода наблюдения не отмечено выраженного ухудшения средних показателей сердечной функции и функции внешнего дыхания. Полученные результаты согласуются с опубликованными данными о возможном замедлении прогрессирования кардиореспираторных нарушений у пациентов, получающих терапию методом пропуска экзона 53. Вместе с тем небольшое число наблюдений и неполнота исходных данных не позволяют сделать окончательные

выводы относительно влияния терапии на эти показатели.

Роль модифицируемых факторов риска. Отдельного внимания заслуживает влияние факторов, потенциально поддающихся коррекции. В настоящем исследовании случаи утраты амбулаторности сопровождались выраженным увеличением массы тела, прогрессированием сердечной недостаточности или сочетанием нескольких неблагоприятных факторов. Эти наблюдения подчеркивают важность комплексного ведения пациентов с МДД, включающего контроль массы тела, своевременное назначение глюкокортикостероидов и кардиопротективной терапии, респираторный мониторинг и регулярную физическую реабилитацию наряду с проведением патогенетической терапии.

Ограничения исследования. Основными ограничениями исследования являются небольшой размер выборки, характерный для орфанных заболеваний, отсутствие рандомизированной контрольной группы, гетерогенность пациентов по возрасту, длительности терапии и сопутствующему лечению, а также неполнота ретроспективных данных на момент начала терапии. Дополнительным ограничением является отсутствие валидированных референсных значений функциональных тестов для детей младше 3 лет. Кроме того, средняя продолжительность наблюдения составила около 2–3 лет, что недостаточно для полноценной оценки долгосрочных кардиореспираторных исходов.

Заключение

Настоящее исследование представляет наиболее крупную на сегодняшний день российскую когорту пациентов с МДД, получающих вилтоларсен в условиях реальной клинической практики. Полученные данные демонстрируют возможность длительного сохранения двигательных функций у амбулаторных пациентов и относительную стабильность кардиореспираторных показателей у неамбулаторных лиц в течение периода наблюдения.

Наиболее благоприятные функциональные результаты зарегистрированы у детей, начавших терапию в раннем возрасте, что подтверждает важность максимально ранней диагностики и своевременного начала патогенетического лечения. Результаты исследования также подчеркивают необходимость мультидисциплинарного сопровождения пациентов с обязательным контролем массы тела, кардиологическим и респираторным мониторингом, а также применением комплексной стандартной поддерживающей терапии.

Дальнейшее накопление данных длительного наблюдения позволит более точно оценить влияние терапии вилтоларсеном на двигательные, дыхательные и кардиологические исходы у пациентов различных возрастных групп.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Hoffman E.P., Brown R.H.Jr., Kunkel L.M. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987;51(6):919–28. DOI: 10.1016/0092-8674(87)90579-4
2. Koenig M., Monaco A.P., Kunkel L.M. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell* 1988;53(2):219–28. DOI: 10.1016/0092-8674(88)90383-2
3. Muntoni F., Torelli S., Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003;2(12):731–40. DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00585-4
4. Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
5. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management *Lancet Neurol* 2018;17(3):251–67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
6. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018;17(4):347–61. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5
7. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol* 2018;17(5):445–55. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7
8. Зинина Е.В., Булах М.В., Рыжкова О.П. и др. Возможность терапии, направленной на пропуск экзонов, у российских пациентов с миодистрофией Дюшенна: настоящее и будущее. *Нервно-мышечные болезни* 2024;14(3):12–23. DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-3-12-23
9. Зинина Е.В., Булах М.В., Рыжкова О.П. et al. Feasibility of exon-skipping therapy in Russian patients with Duchenne muscular dystrophy: present and future. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(3):12–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-3-12-23
10. Анисимова И.В., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д. и др. Мышечная дистрофия Дюшенна: современные подходы к ведению и лечению пациентов. *Педиатрическая фармакология* 2023;20(5):427–53. DOI: 10.15690/pf.v20i5.2615
11. Anisimova I.V., Artemyeva S.B., Belousova E.D. et al. Duchenne muscular dystrophy: modern approach to patient care and therapy. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2023;20(5):427–53. (In Russ.).
12. Totorou K., Aghaeipour A., Singh S. et al. The role of dystrophin isoforms and interactors in the brain. *Brain* 2025;148(4):1081–98. DOI: 10.1093/brain/awae384
13. Coratti G., Brogna C., Norcia G. et al. Longitudinal natural history in young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2019;29(11):857–62. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.010
14. Pane M., Mazzone E.S., Sivo S. et al. Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One* 2014;9(10):e108205. DOI: 10.1371/journal.pone.0108205
15. Coratti G., Paolucci S., Baranello G. et al. Early functional trajectories in young boys with Duchenne muscular dystrophy: a 24-month international study using the NSAA. *Neuromuscul Disord* 2025;53(Suppl):105519. DOI: 10.1016/j.nmd.2025.105519
16. Mercuri E., Coratti G., Messina S. et al. Revised North Star Ambulatory Assessment for young boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2016;11(8):e0160195. DOI: 10.1371/journal.pone.0160195
17. Henricson E.K., Abresch R.T., Cnaan A. et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones. *Muscle Nerve* 2013;48(1):55–67. DOI: 10.1002/mus.23808
18. Muntoni F., Signorovitch J., Sajeev G. et al. Meaningful changes in motor function in Duchenne muscular dystrophy (DMD): a multi-center study. *PLoS One* 2024;19(7):e0304984. DOI: 10.1371/journal.pone.0304984
19. Miller L.A., Romitti P.A., Cuniff C. et al. The muscular dystrophy surveillance tracking and research network (MD STARnet): surveillance methodology. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76(11):793–7. DOI: 10.1002/bdra.20339
20. Duong T., Canbek J., Birkmeier M. et al. The minimal clinical important difference (MCID) in annual rate of change of timed function tests in boys with DMD. *J Neuromuscul Dis* 2021;8(6):939–48. DOI: 10.3233/JND-210666
21. 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
22. 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-221654. 37154180
23. McDonald C.M., Henricson E.K., Abresch R.T. et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences. *Muscle Nerve* 2013;48(3):357–68. DOI: 10.1002/mus.23905
24. Ricotti V., Ridout D.A., Pane M. et al. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(2):149–55. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309405
25. Qian C., Klimchak A.C., Szabo S.M. et al. Observing the clinical course of Duchenne muscular dystrophy in Medicaid real-world healthcare data. *Adv Ther* 2024;41(6):2519–30. DOI: 10.1007/s12325-024-02865-2
26. Machado D.L., Silva E.C., Resende M.B.D. et al. Lung function monitoring in patients with Duchenne muscular dystrophy on steroid therapy. *BMC Res Notes* 2012;5:435. DOI: 10.1186/1756-0500-5-435
27. McDonald C.M., Gordish-Dressman H., Henricson E.K. et al. Longitudinal pulmonary function testing outcome measures in Duchenne muscular dystrophy: Long-term natural history with and without glucocorticoids. *Neuromuscul Disord* 2018;28(11):897–909. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.07.004

Вклад авторов

Т.А. Гремякова: разработка дизайна и концепции исследования, анализ данных, написание статьи;

О.И. Гремякова, О.А. Поленова: разработка дизайна исследования;

Н.Н. Иванов, Т.В. Морозова, Е.С. Горшкова, А.И. Гремякова, П.В. Гремякова: сбор данных и их обработка;

В.С. Варнахина, И.Ю. Вдовенко, Т.А. Дворникова, О.И. Зырянова, Г.Е. Сакбаева, А.А. Степанов, Р.А. Шайхутдинов, Е.В. Шредер: сбор данных для анализа;

С.С. Никитин: анализ данных, редактирование статьи.

Authors' contributions

T.A. Gremyakova: development of research design and concept, data analysis, article writing;
O.I. Gremyakova, V.S. Polenova: development of research design;
N.N. Ivanov, T.V. Morozova, E.S. Gorshkova, A.I. Gremyakov, P.V. Gremyakova: data collection and processing;
V.S. Varnakhina, I.Yu. Vdovenko, T.A. Dvornikova, O.I. Zyryanova, G.E. Sakbaeva, A.A. Stepanov, R.A. Shaykhutdinov, E.V. Shreder: data collection;
S.S. Nikitin: data analysis, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

T.A. Гремякова / T.A. Gremyakova: <https://orcid.org/0000-0001-7317-3971>
O.I. Гремякова / O.I. Gremyakova: <https://orcid.org/0000-0001-8607-1819>
T.B. Морозова / T.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0002-1658-6929>
П.В. Гремякова / P.V. Gremyakova: <https://orcid.org/0000-0003-3544-4173>
Е.С. Горшкова / E.S. Gorshkova: <https://orcid.org/0009-0005-4137-2198>
А.И. Гремяков / A.I. Gremyakov: <https://orcid.org/0009-0007-2016-2823>
В.С. Поленова / V.S. Polenova: <https://orcid.org/0000-0001-5618-7490>
О.А. Варнахина / O.A. Varnakhina: <https://orcid.org/0009-0004-1001-8236>
И.Ю. Вдовенко / I.Yu. Vdovenko: <https://orcid.org/0009-0003-3506-7379>
Т.А. Дворникова / T.A. Dvornikova: <https://orcid.org/0000-0001-7903-1587>
О.И. Зырянова / O.I. Zyryanova: <https://orcid.org/0000-0001-6153-1292>
Г.Е. Сакбаева / G.E. Sakbaeva: <https://orcid.org/0000-0002-3651-851X>
А.А. Степанов / A.A. Stepanov: <https://orcid.org/0000-0001-7634-5783>
Р.А. Шайхутдинов / R.A. Shaykhutdinov: <https://orcid.org/0009-0003-5737-6850>
Е.В. Шредер / E.V. Shreder: <https://orcid.org/0000-0003-0031-1389>
Н.Н. Иванов / N.N. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-4177-9789>
С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. This work was performed without sponsor support.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (протокол № 9-12 от 17.12.2025). Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of the Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation (protocol No. 9-12 dated December 17, 2025). The parents of the patients signed informed consent for their children's participation in the study.