

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Снегова Е.В.¹, Ощенко Н.А.¹, Соснина И.Б.¹, Глебовская О.И.²

Положительный опыт лечения пациента с миодистрофией Дюшенна, обусловленной нонсенс-мутацией

¹СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», 192289, Санкт-Петербург, Россия;

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

РЕЗЮМЕ

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) (OMIM # 310200) — это наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией гена *DMD*, кодирующего белок дистрофин, приводящее к отсутствию или недостаточной функции дистрофина. Обычно поражает мальчиков в детском возрасте. Среди мутаций в ~65% случаев встречаются крупные делеции; ~10% мутаций представлено дупликациями, а остальные случаи — точковыми и малыми мутациями, из которых 10–15% — нонсенс-мутации (стоп-мутации). В настоящее время существует патогенетическая терапия при ряде делеций и при точковых нонсенс-мутациях в гене *DMD*. В России зарегистрирован лекарственный препарат Трансларна (аталурен) — единственный препарат для патогенетической терапии пациентов с МДД, обусловленной нонсенс-мутацией. Представляем клинический случай наиболее раннего и длительного эффективного лечения ребёнка Трансларной (аталуреном).

Ключевые слова: нервно-мышечное заболевание; мышечная дистрофия Дюшенна; патогенетическая терапия; нонсенс-мутация; Трансларна (аталурен); клинический случай; мышечная слабость

Для цитирования: Снегова Е.В., Ощенко Н.А., Соснина И.Б., Глебовская О.И. Положительный опыт лечения пациента с миодистрофией Дюшенна, обусловленной нонсенс-мутацией. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна* 2024; 5(1): 57–60. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-1-57-60>
<https://elibrary.ru/zszdmt>

Для корреспонденции: Снегова Евгения Владимировна, зав. неврологическим отделением, врач-невролог, СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», 192289, Санкт-Петербург. E-mail: snegova.e.v@mail.ru

Участие авторов:

Снегова Е.В. концепция, написание, редактирование;
 Ощенко Н.А. написание текста;
 Глебовская О.И. написание текста;
 Соснина И.Б. редактирование текста.
 Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.02.2024

Принята к печати 06.03.2024

Опубликована 27.04.2024

Evgeniia V. Snegova¹, Nadezhda A. Oshchenkova¹, Irina B. Sosnina¹, Olga I. Glebovskaia²

Positive experience of nmDMD patient treatment

¹Consultative and Diagnostic Center for Children, St-Petersburg, 192289, Russian Federation;

²St. Petersburg Children State Hospital of St. Olga, St. Petersburg, 194156, Russian Federation

ABSTRACT

Progressive Duchenne muscular dystrophy (DMD) (OMIM # 310200) is an inherited X-linked neuromuscular disease caused by a mutation in the *DMD* gene encoding the dystrophin protein, resulting in absent or deficient dystrophin function. It usually affects boys during childhood. Among mutations, large deletions are found in ~65% of cases; ~10% of mutations are represented by duplications, and the remaining cases are represented by point and small mutations, of which 10–15% are represented by nonsense mutations (stop mutation). Currently, pathogenetic therapy is available for a number of deletions and point nonsense mutations in this gene. Translarna® (ataluren) is the only drug for pathogenetic therapy of patients with DMD caused by nonsense mutations registered in the Russian Federation. We present a clinical case of the earliest and long-lasting effective treatment with Translarna® (ataluren) in a boy born in 2016 in St. Petersburg.

Keywords: neuromuscular disease; Duchenne muscular dystrophy; pathogenetic therapy; nonsense mutation; Translarna® (ataluren); clinical case; muscle weakness

For citation: Snegova E.V., Oshchenkova N.A., Sosnina I.B., Glebovskaia O.I. Positive experience of nmDMD patient treatment. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2024; 5(1): 57–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-1-57-60>
<https://elibrary.ru/zszdmt>

For correspondence: Evgeniia V. Snegova, Head of the Neurological department, neurologist, Consultative and Diagnostic Center for Children, St-Petersburg, 192289, Russian Federation. E-mail: snegova.e.v@mail.ru

Contribution:

Snegova E.V. concept, writing text, editing;
 Oshchenkova N.A. writing text;
 Glebovskaia O.I. writing text;
 Sosnina I.B. editing.
 All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: February 6, 2024

Accepted: March, 6

Published: April 27, 2024

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — тяжёлое инвалидизирующее нервно-мышечное заболевание мальчиков, которые без терапии редко доживают до 25 лет. Прогрессирующая МДД (OMIM # 310200) — это наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией гена *DMD*, кодирующего белок дистрофин, приводящее к отсутствию или недостаточной функции дистрофина. Обычно поражает мальчиков в детском возрасте. Характеризуется слабостью проксимальных групп и гипертрофией икроножных мышц. В среднем к 11 годам пациенты теряют возможность самостоятельно передвигаться и становятся неамбулаторными больными. Смерть обычно наступает вследствие кардиореспираторных осложнений [1–3].

В основе МДД и миодистрофии Беккера лежит мутация в гене дистрофина (*DMD*), приводящая к развитию дефицита и/или нарушению функции одноимённого белка. Обычно мутация является наследственной; в трети случаев — *de novo*. Ген дистрофина — один из самых больших генов человека, содержит 79 экзонов. Среди мутаций в ~65% случаев встречаются крупные делеции; ~10% мутаций представлены дупликациями, а остальные случаи — точковыми и малыми мутациями, из которых 10–15% — нонсенс-мутациями (стоп-мутация) [2].

В настоящее время существует патогенетическая терапия при ряде делеций и при точковых нонсенс-мутациях в этом гене. В России зарегистрирован лекарственный препарат Трансларна (аталурен) — единственный препарат для патогенетической терапии пациентов с МДД, обусловленной нонсенс-мутацией [4].

Клиническое наблюдение

В октябре 2019 г. к неврологу СПб ГБУЗ КДЦД обратилась мама с ребёнком Е., 3 года, с жалобами на прогрессирующую мышечную слабость, изменённую походку, невозможность бегать и прыгать, затруднения при подъёме по лестнице (приставным шагом с опорой на перила), быструю утомляемость.

Из анамнеза жизни известно, что ребёнок родился на 40-й неделе от 1-х родов путём вакуум-экстракции с аспирацией околоплодных вод, массой тела 3220 г, длиной 51 см, оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. Тяжёлое состояние, обусловленное дыхательной недостаточностью, потребовало проведения искусственной вентиляции лёгких в течение 9 ч. Мать принимала во время беременности противоэpileптическую терапию (депакин) и тиаприд. В дальнейшем ребёнок развивался с психомоторной задержкой: держать голову стал с 4 мес, самостоятельно садиться — с 11 мес, вставать — с 1 года 1 мес, ходьба с опорой появилась с 1 года 2 мес, самостоятельная ходьба — с 1 года 8 мес.

Из анамнеза болезни известно, что в возрасте 1 мес пациент обследовался в связи с повышением уровня трансаминаз с подозрением на вирусный гепатит С. В 4 мес ребёнок госпитализирован в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, где диагноз гепатита был снят, но выявлен повышенный уровень креатинфосфокиназы (КФК) с нарастанием в динамике от 2900 до 8921 ЕД/л за 3 мес жизни. В связи со значительным нарастанием показателей КФК в динамике было заподозрено нервно-мышечное заболевание, и в возрасте 10 мес проведено электромиографическое исследование, выявившее по данным игольчатой электромиографии на *m. tibialis anterior dexter et sinister* признаки первично-мышечного поражения. Ребёнок госпитализирован в неврологическое отделение, проведена биопсия четырёхглавой мышцы бедра. При иммуногистохимическом исследовании выявлено отсутствие белка дистрофина и кальпаина-3 с экспрессией утrophина на саркомере миоцитов. При гистологическом исследовании выявлены признаки мышечной дистрофии с заменой белков саркомеры миоцитов утrophином. Рекомендовано проведение генетического исследования для исключения или подтверждения диагноза МДД. Данное исследование выполнено в 2017 г., выявлен ранее описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 70 гена *DMD* (chrX:31196901G>A) (p.Arg3370Ter[^]NM_004006.2). Данная мутация подтверждена секвенированием по Сэнгеру. Диагноз МДД, вызванной нонсенс-мутацией, подтверждён. Возраст пациента на момент постановки диагноза — 2 года. В дальнейшем ребёнок регулярно наблюдался в федеральных учреждениях Санкт-Петербурга, проходил курсы реабилитации.

При первичном осмотре неврологом в СПб ГБУЗ КДЦД в октябре 2019 г. в возрасте 3 лет: рост 86 см, SDS –3,6, масса тела 12 кг, индекс массы тела (ИМТ) 16,04, окружность головы 49 см. Физическое развитие низкое гармоничное. В речевом развитии — нарушение звукопроизношения. В неврологическом статусе: черепно-мозговая иннервация без особенностей. Отмечалась псевдогипертрофия дельтовидных, передней и задней группы мышц бедер, икроножных мышц. При пальпации повышенная мышечная плотность икроножных мышц. Сила мышц снижена до 4,5 балла в ногах (больше в проксимальных отделах). Ребёнок может подняться по лестнице приставным шагом на 2–3 ступеньки с опорой на перила, при подъёме с пола использует миопатические приёмы, не умеет прыгать, бегать. Походка «Дюшенна» с раскачиванием и ходьбой на носочках. Сухожильные рефлексы с рук средней живости, снижены коленные и ахилловы рефлексы.

По данным обследования в возрасте 3 лет отмечалось повышение уровня КФК до 3600 ЕД/л (норма

< 203 ЕД/л), аланинаминотрансферазы — до 486 ЕД/л (норма < 41 ЕД/л), аспартатаминотрансферазы — до 405 ЕД/л (норма < 56 ЕД/л).

В связи с задержкой роста обследован эндокринологом. Рассматривалась терапия соматотропином в ростостимулирующей дозе, однако, в связи с основным заболеванием МДД, терапия была отложена. Пульмонологической, кардиологической патологии не выявлено. Ортопедический диагноз: плоско-вальгусные стопы, мобильная форма. Рекомендованы растяжки, тьютора на голеностопные суставы, лечебная физкультура, гидротерапия.

С целью назначения патогенетического лечения препаратом аталурен был проведён федеральный консилиум. Пациенту рекомендовано лечение препаратом Трансларна (аталурен) в дозе 40 мг/кг массы тела в сутки ежедневно. Перед началом терапии проведена вакцинация в соответствии с календарём прививок.

Пациент получает патогенетическую терапию с ноября 2019 г., лечение переносит хорошо, нежелательных явлений не наблюдается. Регулярно проходит контрольные обследования и осмотры в СПб ГБУЗ КДЦД. Гормональная терапия, рекомендованная всем пациентам с МДД с 4–6-летнего возраста, не была назначена в этом возрасте в связи с выраженной остеопенией. Ребенок получает терапию препаратами кальция и витамином D₃.

Осмотр в августе 2023 г.: рост 106 см, масса тела 16 кг, ИМТ 14,33. Рост отстаёт (–2,89 SDS). Питание удовлетворительное, SDS ИМТ –0,88. Физическое развитие низкое, гармоничное. Результаты по системе амбулаторной оценки: шкала «Северная звезда»: суммарный балл 30 из 34 возможных (+ 2 балла с 2022 г.). Тест 6-минутной ходьбы — 405 м, временной тест подъёма на 4 ступеньки — 8 с, спуск — 10 с По лабораторным данным: КФК 4242 ЕД/л, аланинаминотрансфераза 585 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза 588 ЕД/л, лактатдегидрогеназа 1874 ЕД/л (норма 120–300 ЕД/л). Кардиологической и пульмонологической патологии не выявлено. Эндокринологический диагноз: Гипопитуитаризм. Дефицит соматотропного гормона, идиопатический. Терапия соматотропином на данный момент отложена. После курса лечения остеопении препаратами кальция, а также на фоне приёма витамина D₃ с ортопедом согласована инициация гормональной терапии, которую с возраста 7 лет (с мая 2023 г.) ребёнок получает ежедневно в терапевтической дозировке. Пациент переносит терапию хорошо. В динамике ребёнок продолжает наблюдаться данными врачами-специалистами для определения сроков старта терапии соматотропином, бисфосфонатами. Используется мультидисциплинарный подход, который включает обязательные осмотры неврологом, кардиологом, офтальмологом, пульмонологом, оценку функции сердца и дыхательной системы, клинический анализ крови, биохимические и гормональные показатели крови и пр.

На фоне лечения препаратом Трансларна (аталурен) в течение 4 лет отмечается положительная дина-

мика. Впервые оценка по шкалам двигательной активности была проведена только в возрасте 6 лет в силу характерологических особенностей мальчика (отказ в выполнении проб). Результат по шкале «Северная звезда»: в 2022 г. суммарный балл 28 из 34 возможных, в 2023 г. — 30 из 34 возможных (+2 балла). До этого тестирование было возможно только частично. Более полная оценка мышечной силы и моторного развития проводилась на основании анализа медицинской документации. Пациент научился бегать, прыгать на двух ногах и на каждой ноге по отдельности, легко поднимается по лестнице самостоятельно попеременным шагом на 3 пролёта. Улучшилось речевое развитие (активная фразовая речь), наблюдается нарастание мышечной силы и выносливости. Мальчик посещает детский сад, занятия по подготовке в школу, появилась мотивация к учёбе, стал более управляемым в поведении. Территориальной медико-педагогической комиссией рекомендовано посещение массовой школы.

В настоящее время в России значительно ускорился процесс постановки диагноза пациентам с нервно-мышечными заболеваниями. Все мальчики, имеющие повышение уровня КФК выше 1000 ЕД/л, имеют возможность бесплатно исключить или подтвердить диагноз МДД и ряд других форм мышечных дистрофий путём генетического исследования методом MLPA и NGS с подтверждением по Сэнгеру. Это позволяет избежать задержки постановки диагноза и проведения инвазивных методов обследования, связанных с проведением электронейромиографического исследования и биопсии мышечной ткани. Ранняя диагностика даёт возможность своевременно назначить комплексную терапию, что ведёт к замедлению патологического процесса, продлению стадии функциональной активности и улучшению качества жизни.

В Санкт-Петербурге лекарственное обеспечение детей, страдающих МДД, обусловленной нонсенс-мутацией, осуществляется в СПб ГБУЗ ДГБ Святой Ольги в соответствии с программой маршрутизации пациентов с данным заболеванием. Финансирование лекарственного обеспечения осуществляется за счёт средств Фонда поддержки детей с тяжёлыми жизнеугрожающими заболеваниями «Круг Добра». Все данные о детях с МДД поступают главному внештатному детскому специалисту неврологу Комитета Санкт-Петербурга по здравоохранению для оформления документов и заявки в Фонд «Круг Добра» на лекарственное обеспечение по данной нозологии, проводится оценка состояния пациентов по шкалам и тесту 6-минутной ходьбы. Препараты поставляются персонифицированно для каждого пациента в соответствии с индивидуальной потребностью.

При госпитализации детей, получающих патогенетическую терапию препаратом Трансларна (аталурен), осуществляется разделение потоков, время оформления документов при поступлении минимизировано, организована доступная среда для маломобильных пациентов. Взятие материала для анализов проводится

непосредственно на приём. Препарат выдаётся персонализированно с учётом веса ребёнка и в соответствии с инструкцией по применению препарата. В связи с тем, что, помимо патогенетической терапии, пациенты в обязательном порядке получают гормональную терапию, существует необходимость постоянной коррекции дозы препаратов. Всем детям каждые 3 мес проводятся мониторинг физического развития, клинико-лабораторный контроль для оценки переносимости терапии, выполняется обследование в соответствии с клиническими рекомендациями по данной нозологической группе, оценка двигательных функций, тест 6-минутной ходьбы. В 2023 г. всем детям с МДД, находящимся на патогенетической терапии препаратом Трансларна (аталурен), выполнена динамическая оценка состояния, проведены врачебные комиссии для осуществления закупок лекарственного препарата на 2024 г.

В настоящее время в Санкт-Петербурге терапию препаратом Трансларна (аталурен) получают 12 пациентов. На амбулаторном этапе контроль лечения и мультидисциплинарный подход в обследовании и ведении детей осуществляется в СПб ГБУЗ КДЦД. Необходимые реабилитационные мероприятия пациенты получают в центрах восстановительного лечения, максимально приближенных к месту проживания, а также в стационарах Санкт-Петербурга.

Заключение

Описанный клинический случай демонстрирует сложность и длительность клинико-инструментальной диагностики МДД, долгий путь пациента от дебюта заболевания до его генетического подтверждения. На сегодняшний день путь к диагнозу МДД значительно ускоряется. Все мальчики с повышенным уровнем КФК уже на доклиническом этапе могут быть направлены на молекулярно-генетическую диагностику данного заболевания. Ранняя постановка диагноза дает возможность своевременного назначения патогенетической терапии, обеспечения мультидисциплинарного подхода, а также определение актуального семейно-

го прогноза. На фоне лечения препаратом Трансларна (аталурен) в стандартной рекомендуемой дозировке у пациента с МДД, вызванной нонсенс-мутацией, удалось замедлить прогрессирование заболевания, улучшить показатели двигательной активности, выносливости и психоречевого развития. Приём препарата в данном клиническом случае характеризуется хорошим профилем безопасности и переносимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J., Case L.E., Clemens P.R., Cripe L., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010; 9(1): 77–93. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70271-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70271-6)
2. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Brumbaugh D., 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. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30024-3)
3. Emery A.E.H., Muntoni F., Quinlivan R. *Duchenne Muscular Dystrophy*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015.
4. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера»; 2023.
5. ЛП-006596. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Трансларна; 2023.

REFERENCES

1. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J., Case L.E., Clemens P.R., Cripe L., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010; 9(1): 77–93. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70271-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70271-6)
2. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Brumbaugh D., 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. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30024-3)
3. Emery A.E.H., Muntoni F., Quinlivan R. *Duchenne Muscular Dystrophy*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015.
4. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Progressive Duchenne muscular dystrophy. Progressive Becker muscular dystrophy»; 2023. (in Russian)
5. LP-006596. Instructions for the medical use of the drug Translorna; 2023. (in Russian)

Информация об авторах:

Снегова Евгения Владимировна, зав. неврологическим отделением, врач-невролог СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» 192289, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5131-2253> E-mail: snegova.e.v@mail.ru

Оценкова Надежда Анатольевна, врач-невролог СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» 192289, Санкт-Петербург, Россия

Соснина Ирина Брониславовна, главный врач, врач-невролог СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» 192289, Санкт-Петербург, Россия

Глебовская Ольга Иосифовна, зав. отделением психоневрологии № 2, врач-невролог, СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги», 194156, Санкт-Петербург, Россия

Information about the authors:

Evgeniia V. Snegova, head of the Neurological Department, neurologist, St. Petersburg Consultative and Diagnostic Center for Children, St. Petersburg, 192289, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5131-2253> E-mail: snegova.e.v@mail.ru

Nadezhda A. Oshchenkova, neurologist, St. Petersburg Consultative and Diagnostic Center for Children, St. Petersburg, 192289, Russian Federation

Irina B. Sosnina, chief physician, neurologist, St. Petersburg Consultative and Diagnostic Center for Children, St. Petersburg, 192289, Russian Federation

Olga I. Glebovskaia, head of the II Neurological Department, neurologist, St. Petersburg Children State Hospital of St. Olga, St. Petersburg, 194156, Russian Federation