

Нагиева С. Э., Лавров А. В., Смирнихина С. А.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

## КАРДИОМИОПАТИИ, ВЫЗВАННЫЕ ПАТОГЕННЫМИ ВАРИАНТАМИ В ГЕНЕ *DMD*

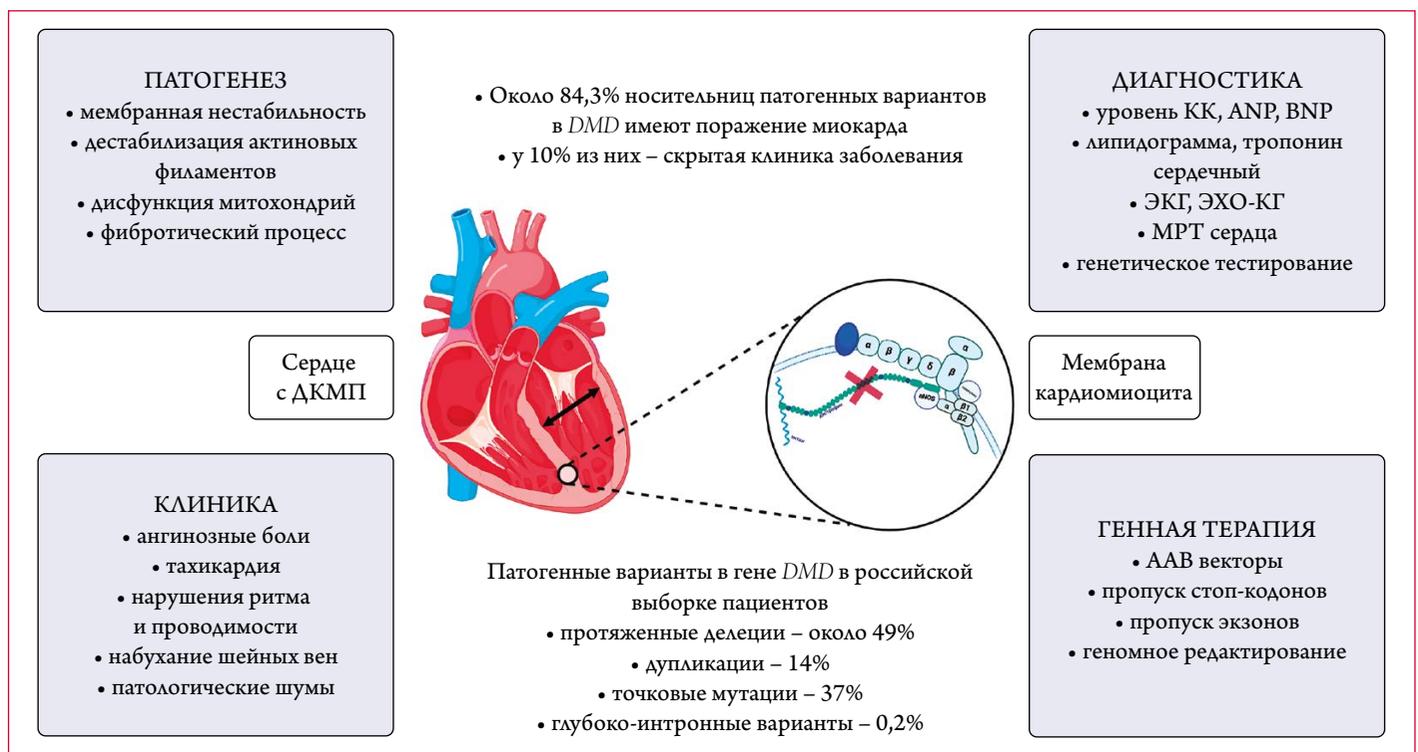
*DMD* – ген, расположенный на хромосоме X и отвечающий за образование белка дистрофина. Патогенные варианты в гене *DMD* вызывают такие заболевания, как мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) и мышечная дистрофия Беккера (МДБ). Миодистрофия Дюшенна характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью, приводящей к утрате двигательных и дыхательных функций, а также к кардиомиопатии и прогрессирующей сердечной недостаточности из-за полного отсутствия дистрофина в организме. У пациентов с МДБ синтезируется сниженное количество дистрофина, это отличает ее от МДД более мягкой клиникой и поздним возрастом начала. Кардиомиопатии являются частым и в некоторых случаях основным проявлением данных патологий. В настоящем обзоре проанализирован ряд исследований, посвященных заболеваниям, связанным с дистрофинопатиями, при которых главным симптомом является поражение сердца – кардиомиопатия, а также приведена информация о современных подходах генной и таргетной терапии данных заболеваний.

<i>Ключевые слова</i>	Мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера; ген <i>DMD</i> ; дистрофин; кардиомиопатия; генная терапия
<i>Для цитирования</i>	Nagieva S.E., Lavrov A.V., Smirnikhina S.A. Cardiomyopathies Caused by Pathogenic Variants in the <i>DMD</i> Gene. <i>Kardiologiia</i> . 2024;64(6):72–80. [Russian: Нагиева С.Э., Лавров А.В., Смирнихина С.А. Кардиомиопатии, вызванные патогенными вариантами в гене <i>DMD</i> . <i>Кардиология</i> . 2024;64(6):72–80].
<i>Автор для переписки</i>	Нагиева Сабина Эльмановна. E-mail: s.e.nagieva@gmail.com

Мышечные дистрофии, причинами которых являются патогенные варианты в гене *DMD*, встречаются в мире с частотой от 1:3000 до 1:5000 среди живорожденных мальчиков [1, 2]. Патогенные варианты, возникающие в данном гене, влияют на синтез белка дистрофи-

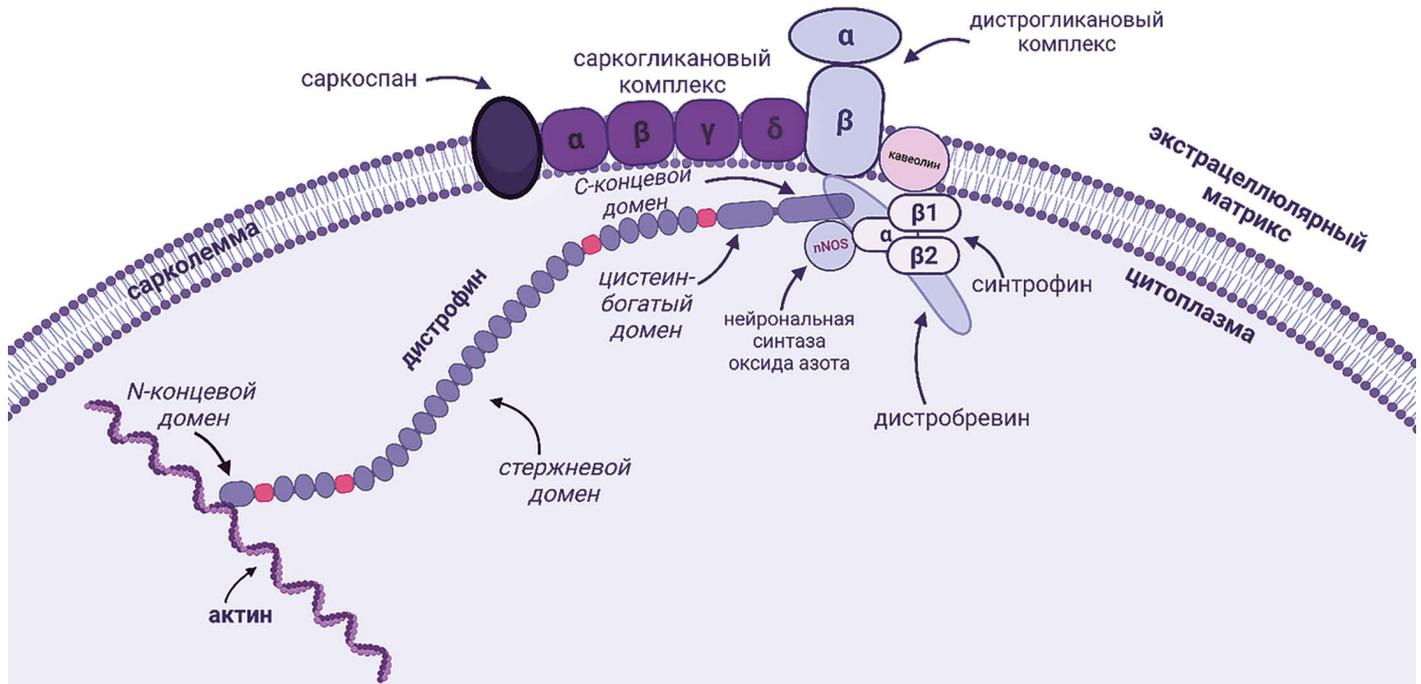
на, экспрессирующегося больше всего в сердечной и скелетных мышцах, а также в коре головного мозга (human protein atlas). Дистрофин является частью дистрофин-гликопротеинового комплекса (ДГК), который играет роль в передаче мышечного сокращения от актино-

**Центральная иллюстрация.** Кардиомиопатии, вызванные патогенными вариантами в гене *DMD*



ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; КК – креатинкиназа; ANP – предсердный натрийуретический пептид; BNP – мозговой натрийуретический пептид; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭхоКГ – эхокардиограмма; МРТ сердца – магнитно-резонансная томография сердца; ААВ векторы – рекомбинантные аденоассоциированные вирусные векторы.

Рисунок 1. Структура дистрофина и дистрофин-гликопротеинового комплекса. Изображение создано с помощью BioRender.com, адаптировано из [15–17]



вого цитоскелета к внеклеточному матриксу миоцита [3]. Отсутствие белка дистрофина приводит к нарушению целостности сарколеммы клетки и к повреждению мышечной ткани [4]. Подобные повреждения вызывают дегенерацию поперечнополосатых мышечных волокон и волокон миокарда. Клинически это может проявляться как нарастающая мышечная слабость, нарушение двигательных и дыхательных функций, а также как кардиомиопатия. Из-за отсутствия экспрессии дистрофина в дендритах нейронов коры головного мозга у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна могут наблюдаться когнитивные нарушения.

### Патогенез кардиомиопатий при мышечных дистрофиях

В основе патогенеза кардиомиопатий лежит мембранная нестабильность кардиомиоцитов, за которой следует каскад патологических механизмов, в конечном итоге приводящих к компенсаторному увеличению размера камер сердца и фиброзу миокарда.

Было установлено, что в мышечных клетках с дефицитом дистрофина наблюдается дестабилизация актиновых филаментов ДГК. В результате нарушается распределение дистрофина по мембране миоцита, повышается хрупкость и проницаемость сарколеммы [5]. Это приводит к нарушению передачи сигнала о мышечном сокращении клетки. Существуют исследования, доказывающие роль целостности мембраны в поддержании работы кардиомиоцитов и развития кардиомиопатии [6].

Еще одним последствием нестабильности мембраны является нарушение гомеостаза клеток. Повышенная проницаемость сарколеммы приводит к дезорганизации ионных каналов и увеличению уровня внутриклеточного кальция. Повышенный внутриклеточный кальций препятствует нормальной сократительной и электрической активности миоцита и стимулирует повышенный протеолиз, дисфункцию митохондрий и сигнальные каскады, способствующие гибели клетки [4, 7].

Также, по некоторым данным, дисфункция митохондрий, которая наблюдается в кардиомиоцитах у пациентов с патогенными вариантами в гене *DMD*, связана с аномальной структурой крист и увеличенным размером органелл [8]. Эти морфологические изменения митохондрий становятся все более очевидными по мере прогрессирования заболевания. Суммируя имеющуюся информацию, можно сделать вывод о том, что патологические процессы в митохондриях являются и причиной, и следствием дистрофического процесса [4].

Важный вклад в развитие кардиомиопатий вносит фибротический процесс. Фибробласты, кардиомиоциты, иммунные клетки могут выделять профибротические компоненты в ответ на воспаление, химические и механические сигналы в сердце, которые возникают при отсутствии дистрофина. Компоненты экстрацеллюлярного матрикса кардиомиоцитов, металлопротеиназы, стимулируют дегградацию коллагена и увеличивают секрецию цитокинов и хемокинов. Результатом данных процессов является ремоделирование тканей миокарда и их последующий фиброз. А так как передача импульса

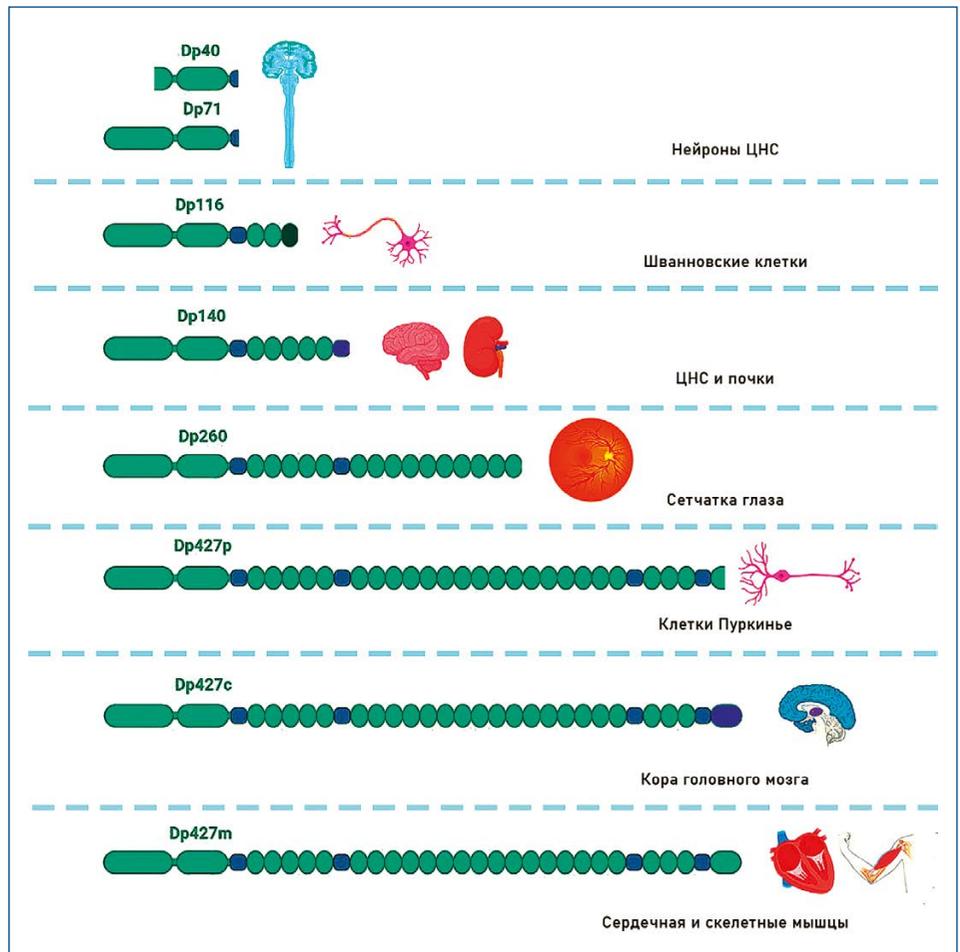
невозможна через зарубцевавшие-ся участки миокарда, это нарушает электрическую проводимость сердца и может приводить к аритмиям [4, 9].

### Молекулярно-генетическая характеристика МДД и МДБ

Мышечная дистрофия Дюшенна и мышечная дистрофия Беккера – X-сцепленные рецессивные заболевания, проявляющиеся при возникновении патогенных вариантов в гене *DMD*. Ген *DMD* – один из самых больших генов в геноме человека, отвечает за образование белка – дистрофина. Известно, что *DMD*, состоящий из 79 экзонов, может кодировать синтез различных изоформ дистрофина благодаря наличию внутренних промоторов и способности к альтернативному сплайсингу [10, 11]. Дистрофин – белок, который входит в состав в дистрофин-гликопротеинового комплекса (ДГК) и переносит силу мышечного сокращения из внутренней части мышечной клетки наружу к клеточной мембране (рис. 1). Он состоит из N-концевого домена, который связывается с актином, из стержневого домена, в котором чаще всего и возникают патогенные варианты в гене *DMD* [12, 13], из цистеин-богатого домена и С-концевого домена, который в составе сарколеммы образует ДГК [14].

От места расположения промотора в том или ином домене зависит длина белка. Разные изоформы белка дистрофина по-разному экспрессируются в различных тканях организма человека (рис. 2). Основная изоформа, экспрессирующаяся в скелетных и сердечной мышцах – Dp427m, изоформы с промоторами Dp427c, Dp427p наибольшую экспрессию проявляют в нейронах коры головного мозга и в клетках Пуркинью мозжечка [10, 11]. Более короткие формы дистрофина, такие как Dp260, экспрессируются преимущественно в сетчатке глаза [18], Dp140 – в центральной нервной системе и почках [10], а Dp116 – в периферических нервах и в леммоцитах (Шванновских клетках) [19]. Dp71 экспрессируется во всех клетках, но на более высоком уровне в нейронах ЦНС. Другая изоформа, Dp40, возникает из-за активности того же промотора, что и Dp71, но она полиаденилирована в интроне 70 [20].

**Рисунок 2.** Различные изоформы дистрофина с указанием локализации их преимущественной экспрессии. Изображение создано с помощью BioRender.com, адаптировано из [10, 11, 13, 18–20, 25, 26]



Международные исследования на больших выборках пациентов с патогенными вариантами в гене *DMD* продемонстрировали, что в большинстве случаев у них обнаруживают делеции (около 60–80%). Дупликации были выявлены у 6–14% пациентов, и 14–26% приходится на точковые мутации (миссенс, нонсенс, инсерции, делеции, инделы и варианты в сайтах сплайсинга) [12, 21, 22]. Патогенные варианты чаще всего локализованы в экзонах 45–55 [14]. При этом клиника заболевания коррелировала с характером мутации. При вариантах, приводящих к сдвигу рамки считывания, полностью отсутствовал дистрофин, следовательно, возникала мышечная дистрофия Дюшенна. При сохранении открытой рамки считывания у пациентов наблюдали более мягкую симптоматику, характерную для мышечной дистрофии Беккера. Менее чем у 1% пациентов с МДД описаны очень редкие и сложные перестройки или глубокие интронные мутации. Они приводят к нарушению процессинга мРНК и нарушают трансляцию белка [23]. По данным программы селективного скрининга в российской выборке пациентов протяженные делеции составили около 49% от всех больных с молекулярно-генетически подтвержденной

МДД. На дубликации приходится 14,6%, на точковые мутации – 37%. Глубоко-интронные варианты были обнаружены лишь у 0,2% пациентов [24].

Описаны случаи реципрокных транслокаций с вовлечением X-хромосомы и аутосом, обнаруженные у пациенток женского пола с мышечной дистрофией Дюшенна [27–29]. В транслокации задействован критический участок короткого плеча Xp21.2-Xp21.1, в котором и располагается ген *DMD*. Отсутствие дистрофина в тканях у таких пациенток предположительно связано с неравновесной лайонизацией второй хромосомы X.

Также нередки мутации *de novo* у мальчиков, матери которых не являются носителями варианта в *DMD*. Примерно в трети случаев МДД возникает впервые в семье [30].

Так как чаще всего при МДД и МДБ происходят делеции или дубликации одного или нескольких экзонов гена, первым этапом для исключения мышечных дистрофий Дюшенна-Беккера является метод диагностики с помощью MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification). При отсутствии делеций экзонного уровня необходимо провести поиск точечных мутаций в гене *DMD*, используя технологию NGS (next generation sequencing).

### Клиническая характеристика кардиомиопатий у пациентов с МДД и МДБ

Кардиомиопатии – группа генетически и фенотипически гетерогенных патологических состояний, характеризующихся дисфункцией миокарда, приводящих к его ремоделированию и нарушению коронарного кровотока. У пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна или с мышечной дистрофией Беккера поражение миокарда может проявляться только аритмиями или гемодинамическими нарушениями, однако чаще всего приводит к дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Симптомы ДКМП, как правило, развиваются на поздних стадиях заболевания. В зависимости от тяжести клинической картины и получаемой симптоматической терапии кардиологические проявления у пациентов с МДД или с МДБ возникают к 20–30 годам [1, 31].

Кардиомиопатия у пациентов с мышечными дистрофиями может протекать латентно длительное время и не иметь никаких клинических проявлений. Однако следует обратить внимание на жалобы и объективные признаки со стороны сердечно-сосудистой системы при сборе анамнеза и обследовании пациентов с мутациями в *DMD*.

Жалобы пациентов могут быть по поводу болевого синдрома в грудной клетке, указывающие на ангинозный характер боли. Также могут быть жалобы на «ощущения сердцебиения», тахикардию, перебои в работе сердца, связанные с нарушениями ритма и проводимости сердца

[32]. Подобные состояния ассоциированы с расширением камер сердца, особенно левого желудочка, или с прогрессирующим процессом фиброобразования миокарда. Объективными признаками развития ДКМП являются цианоз, набухание шейных вен, патологические шумы клапанной относительной недостаточности, «ритм галопа», смещение левой границы сердца [33, 34].

У пациентов с субклинической формой мышечной дистрофии Беккера кардиомиопатия может быть основным проявлением заболевания. Пациенты могут не предъявлять никаких жалоб и не знать о своем состоянии. Случайные находки связаны с возрастными изменениями или с постоянными физическими нагрузками, при которых происходит поражение кардиомиоцитов с дефицитом дистрофина. При этом отмечаются поражения правого желудочка, а затем вовлечение левого желудочка, увеличение конечного диастолического объема и снижение фракции выброса [35].

Необходимо помнить о том, что носительницы МДД или МДБ также могут иметь клинические проявления в виде ДКМП. Исследования на выборке пациенток с патогенными вариантами в *DMD* выявили, что 84,3% имеют поражение миокарда. Около 90% обследованных были старше 16 лет [36]. Также описаны клинические случаи, где пациентки впервые жаловались на боли и учащенное сердцебиение в возрасте 40–50 лет, при этом признаков мышечной слабости и дыхательной недостаточности у них не было [37, 38]. Основная причина смерти у таких пациентов – внезапная сердечная смерть на фоне некомпенсированной хронической сердечной недостаточности, поэтому своевременное выявление изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) и эхокардиограмме (ЭхоКГ) является необходимым этапом обследования женщин, у которых есть дети с МДД или МДБ.

### Диагностика кардиомиопатий при МДД и МДБ

Для диагностики и контроля состояния пациентов с дистрофинопатиями необходимо оценить уровень креатинкиназы (КК) в сыворотке крови, уровень трансаминаз, которые повышаются при повреждении гепатоцитов и мышечных клеток на ранних стадиях заболевания. Уровни предсердного натрийуретического пептида (ANP) и мозгового натрийуретического пептида (BNP) необходимо контролировать для оценки степени сердечной недостаточности и функции левого желудочка [39]. А также провести стратификацию риска атеросклероза, проверить уровни сердечного тропонина и состояние гемостаза и коагуляции у таких пациентов [40].

Обследования сердечно-сосудистой системы у пациентов с МДД определили нормальный или слегка повышенный уровень ANP, несмотря на наличие кардиомиопатии в анамнезе. Авторы предположили, что это может

быть связано с отсутствием признаков сердечной недостаточности и с нормальным давлением в предсердиях, которое сохранялось у пациентов [41].

Пациенты с МДД также подвержены различным аритмиям, которые могут быть зарегистрированы на ЭКГ. Некоторые из них могут включать нарушения проведения, например, атриовентрикулярные блокады, и нарушения ритма, такие как трепетание или фибрилляция предсердий [42]. Часто встречаются синусовые тахикардии, предсердные экстрасистолы. У больных МДД обычно наблюдается увеличение продолжительности интервала QRS. Это связано с нарушением проведения электрического импульса по поврежденным мышцам сердца [40]. Подъем сегмента ST и изменение амплитуды зубца T могут указывать на нарушение перфузии миокарда, которое также проявляется у пациентов с кардиомиопатией при МДД.

Анализ ЭКГ 115 мальчиков с МДД выявил характерные ЭКГ изменения, включающие короткий интервал PR, гипертрофию правого желудочка, удлиненный интервал QT и патологическую Q-волну [43]. Исследования пациентов с мышечной дистрофией Беккера показывают сходные изменения на ЭКГ, как и при мышечной дистрофии Дюшенна. Однако отмечается, что при МДБ отклонения чаще можно обнаружить в области боковой стенки сердца, в то время как при МДД характерно поражение задней стенки миокарда [44].

Отклонения, которые выявляются на ЭхоКГ, включают утолщение стенок сердца (гипертрофию), расширение полостей сердца (дилатацию) и снижение сократительной способности сердца. Одним из наиболее частых изменений при МДД является дилатация левого желудочка. Дилатация может быть отмечена на начальных стадиях и прогрессировать со временем [45]. У пациентов с МДД часто снижена сократительная способность сердца, что проявляется снижением фракции выброса – процентом объема крови, выбрасываемым из левого желудочка при каждом сокращении. Обычно нормальная фракция выброса составляет около 55–70%, но у пациентов с миодистрофией Дюшенна она может быть значительно ниже [46].

Патогенные варианты в *DMD* могут повлиять на функцию сердечных клапанов. В таких случаях эхокардиография выявляет утолщение или растяжение клапанов, что может привести к недостаточности клапанов и регургитации. Практически у 100% пациентов с МДД отмечают поражения митрального клапана, не связанные с деформацией грудной клетки и другими скелетными аномалиями [41].

У некоторых пациентов с дистрофинопатиями возникает легочная гипертензия, выявляемая с помощью ЭхоКГ. Это обусловлено слабостью дыхательных мышц, приводящей к гиповентиляции и гипоксемии, что стиму-

лирует сокращение легочных сосудов и приводит к повышению давления в легочной артерии [47].

Помимо ЭКГ и ЭхоКГ, важную роль в диагностике кардиомиопатий при МДД/МДБ играет магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. МРТ сердца представляет особую ценность для анализа прогрессирующих изменений массы, объема и общей функции сердца. Кроме того, МРТ позволяет подробно оценить региональные изменения сердечной функции, тканевые изменения, связанные с фиброзом или фиброзно-жировыми поражениями, а также некоторые показатели микроструктурного ремоделирования на ранних стадиях заболевания [48]. Кроме того, апикальная область левого и правого желудочков может быть лучше визуализирована с помощью МРТ сердца, чем с помощью эхокардиографии [40].

Поскольку около 10% носительниц патогенных вариантов в *DMD* имеют скрытую клинику заболевания [37, 49], матерям мальчиков с подтвержденной миодистрофией Дюшенна/Беккера следует проводить тщательный сбор анамнеза и уточнять наличие жалоб на слабость в конечностях, боли в ногах или в области сердца. Также важно назначить исследование уровня КК в крови и ЭхоКГ, чтобы не пропустить доклиническую стадию кардиомиопатии и своевременно начать терапию. При обнаружении каких-либо изменений по данным объективного осмотра, лабораторных и инструментальных исследований таких пациенток следует направить в медико-генетическую консультацию для молекулярно-генетической диагностики, в том числе и для расчета рисков повторного рождения детей с МДД/МДБ и планирования проведения пренатальной диагностики.

## Генная терапия дистрофинопатий

Помимо симптоматической терапии дистрофинопатий глюкокортикостероидами, на данный момент ведется множество исследований по разработке генной терапии для лечения МДД. Существуют различные подходы к восстановлению выработки белка дистрофина, необходимого для нормальной работы мышц.

## Экспериментальные разработки для лечения мышечной дистрофии Дюшенна Генозаместительная терапия

В основе данного метода лежит способ внесения нормальной копии гена в клетку. Для этого были разработаны различные методы вирусной и невирусной доставки. Целью этой терапии является восстановление нормального синтеза дистрофина в миоцитах пациентов. Самыми эффективными и наиболее безопасными с точки зрения воздействия на иммунную систему являются аденоассоциированные вирусные (ААВ) векторы. Преимущество ААВ в том, что они могут сохраняться в клетке

в виде эписомы, которая не интегрируется в геном. Это позволяет обеспечить продолжительный терапевтический эффект в кардиомиоцитах. Основным недостатком аденоассоциированных вирусных векторов – ограниченный размер вносимого гена (не более 4,5 килобаз) [50]. В настоящее время исследуют большое количество препаратов, основанных на AAV, которые в будущем можно будет применять для различных заболеваний, в том числе и МДД. В июне 2023 года FDA одобрило первый препарат генозаместительной терапии для лечения МДД для пациентов 4–5 лет, имеющих подтвержденную мутацию в гене *DMD*. Элевидис (деландистроген моксепарвовек) представляет собой микродистрофин – укороченную версию дистрофина, которая доставляется в клетки с помощью AAV. Исследования, которые проводили в течение 48 недель, показали хорошую переносимость препарата и подтвердили экспрессию микродистрофина в клетках пациентов, получивших внутривенную инъекцию Элевидиса [51].

### Пропуск стоп-кодонов

Точковые патогенные варианты, приводящие к образованию стоп-кодонов, являются причиной отсутствия дистрофина примерно у 15% пациентов с МДД. Препарат Трансларна (аталурен), направленный на пропуск стоп-кодона, применяют для замедления течения заболевания [52]. Подробнее об аталурене написано ниже.

### Пропуск экзонов

Пропуск экзонов – это технология, при которой один или несколько экзонов в последовательности мРНК не участвуют в процессе сплайсинга (вырезания интронов и сшивания экзонов) и не включаются в окончательный транскрипт. Такой способ восстановления рамки считывания подходит для протяженных делеций одного или нескольких экзонов. Синтез укороченного функционирующего белка достигается благодаря вырезанию экзонов, которые стыкуются по неполным триплетам, и сшиванию смежных экзонов, имеющих полный триплет на границах оставшихся экзонов. Это обеспечивается с помощью антисмысловых олигонуклеотидов (АСО) или системы редактирования генома CRISPR/Cas. В настоящее время зарегистрировано несколько препаратов АСО для лечения миодистрофии Дюшенна (подробнее они будут рассмотрены ниже).

### Геномное редактирование

Редактирование генома является одним из наиболее перспективных и широко изучаемых подходов к лечению МДД, так как это единственный метод, который позволяет перманентно исправить дефектный ген *DMD*. Редактирование можно осуществить с помощью систе-

мы CRISPR/Cas. Принцип работы системы заключается в использовании малой направляющей РНК, которая направляет нуклеазу Cas к целевому участку генома. При репарации получившегося разреза ДНК возможно замещение последовательности в области мутации нормальной последовательностью ДНК. В будущем ожидается появление большего количества препаратов, использующих принцип CRISPR/Cas для лечения МДД.

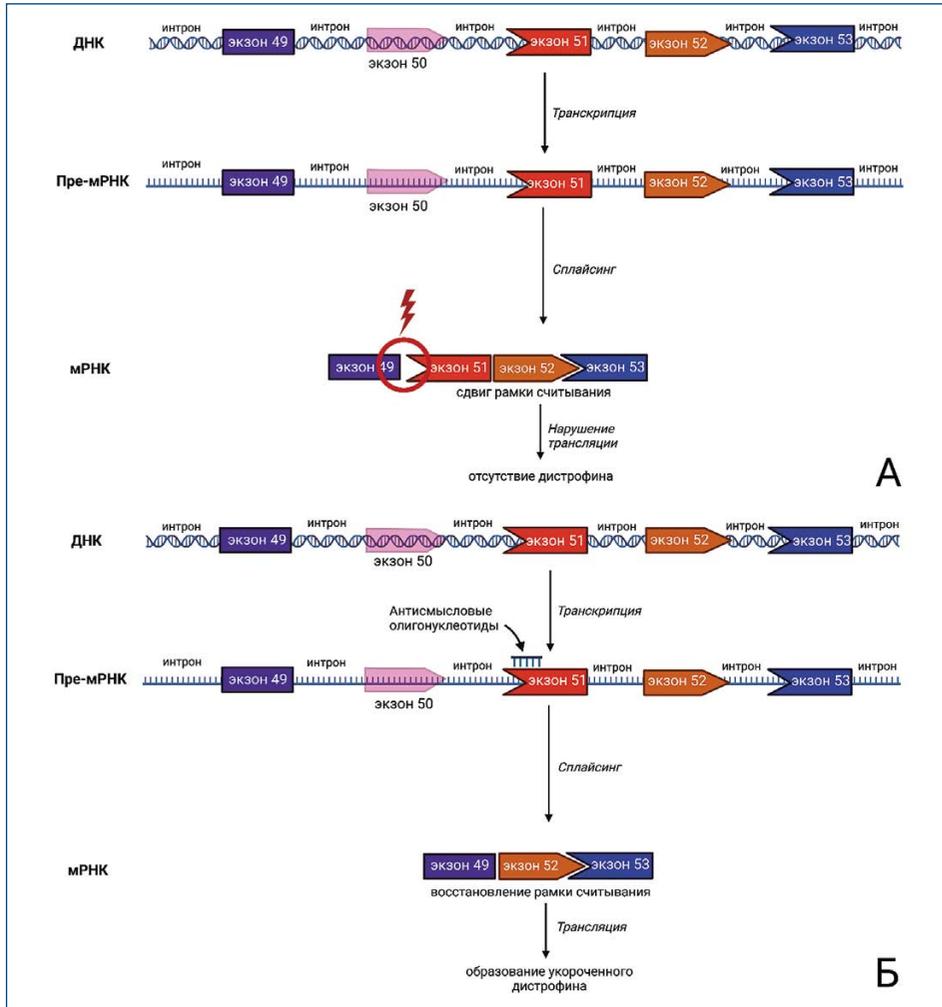
### Препараты таргетной терапии МДД, используемые в Российской Федерации Аталурен

Трансларна (Аталурен) – препарат, разработанный компанией РТС Therapeutics, США для пропуска преждевременных стоп-кодонов, которые приводят к нонсенс-опосредованному распаду белка. Пероральный препарат представляет собой малые молекулы, которые связываются с рибосомальной РНК (рРНК) клетки, в результате чего рибосома при прохождении преждевременного стоп-кодона не останавливается, а захватывает транспортную РНК (тРНК) с похожим триплетом и встраивает аминокислоту, которая позволяет продолжить синтез белка [51, 53]. При этом образуется белок, который имеет максимально похожее строение с исходным, т.к. аминокислотная замена в большинстве случаев не влияет на функцию дистрофина. Изначально препарат имел название РТС124 и разрабатывался для терапии муковисцидоза и мышечной дистрофии Дюшенна. Фаза IIА клинического исследования доказала безопасность препарата [54]. Однако во время фазы III была показана недостаточно высокая эффективность при муковисцидозе. В отношении миодистрофии Дюшенна препарат продемонстрировал способность замедлять течение заболевания [55]. Аталурен зарегистрирован в России в 2020 году для лечения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, вызванной нонсенс-мутацией в гене *DMD*.

### Этеплирсен

Эксондис 51 (Этеплирсен) – разработанный компанией Sarepta Therapeutics в США первый препарат для пропуска экзона 51 гена *DMD*. Этеплирсен состоит из антисмысловых олигонуклеотидов (АСО), искусственно синтезированных коротких нуклеиновых кислот длиной от 12 до 30 оснований. АСО по принципу комплементарности связываются с пре-мРНК и препятствуют работе сплайсосомы, приводя к вырезанию экзона из зрелой мРНК [56]. Препарат подходит для пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна с различными делециями в гене *DMD* до экзона 50 включительно. При таких делециях происходит сдвиг рамки считывания и остановка синтеза белка. Удаление экзона 51 восстанавлива-

**Рисунок 3.** Схема действия антисмысловых олигонуклеотидов (АСО) на примере эксондуса 51. Изображение создано с помощью BioRender.com, адаптировано из [51, 61]



Делеция экзона 50 гена *DMD* приводит к сдвигу рамки считывания на стыке экзонов 49 и 51. Белок дистрофин не образуется (А). АСО связывается с пре-мРНК в области экзона 51 и нарушает сплайсинг, в результате чего экзон 51 не входит в зрелую мРНК. Экзон 49 соединяется с экзоном 52, рамка считывания восстанавливается, происходит трансляция укороченного дистрофина (Б).

ет рамку, что позволяет восстановить синтез дистрофина, который, несмотря на уменьшенный размер, частично выполняет свою функцию (рис. 3). Необходимо проводить внутривенные инъекции препарата еженедельно для достижения максимального терапевтического эффекта. Исследования показали, что после использования Эксондуса 51 в течение 48 недель уровень дистрофина в миоцитах увеличился до 0,44%, а после 180 недель введения препарата уровень белка достигал 0,93% от нормы [57]. Эксондис 51 одобрен FDA в 2016 году.

### Голодирсен

Виондис 53 (Голодирсен) – еще один препарат компании Sarepta Therapeutics (США) на основе технологии пропуска экзонов. Голодирсен предназначен для пациентов, у которых пропуск экзона 53 гена *DMD* восстанавливает синтез укороченного дистрофина. Клинические

исследования показали увеличение уровня белка до 1,02% после 48 недель внутривенных инъекций виондиса 53 [https://www.vyondys53.com/#about]. После длительного применения препаратов у пациентов отмечали замедление прогрессирования мышечной слабости, а также сохранение и увеличение физической активности. В 2019 году препарат был одобрен FDA для пациентов с делециями, влияние которых может быть частично восполнено пропуском экзона 53 в *DMD* [58].

### Вилтоларсен

Вилтепсо (Вилтоларсен) японской компании NS Pharma/Nippon Shinyaku Co., аналогично с Голодирсеном, направлен на пропуск экзона 53 гена *DMD*. Препарат хорошо переносится пациентами. После 24 недель инъекций повышает продукцию дистрофина в мышцах до 2,78% [59]. Клинические исследования препарата ведутся до сих пор. FDA одобрил препарат в 2020 году.

### Касимерсен

Амондис 45 (Касимерсен) также разработан компанией Sarepta Therapeutics, США для пропуска экзона 45 гена *DMD*. Одобрен FDA

в 2021 году. Механизм действия препарата такой же, как и у перечисленных выше препаратов. По данным клинических исследований, после 48 недель внутривенных инъекций уровень дистрофина у пациентов увеличивался с 0,93% до 1,74% [60].

Все пять перечисленных препаратов доступны в России для детей с МДД по программам благотворительного фонда «Круг добра».

### Заключение

Кардиомиопатии, возникающие при мышечной дистрофии Дюшенна, являются серьезным осложнением данного генетического заболевания. Ухудшение сердечной функции может значительно снизить качество жизни пациента и стать причиной смерти. Однако современные методы диагностики кардиомиопатий при мышечной дистрофии Дюшенна обеспечивают раннюю

выявляемость и управление этими осложнениями. Регулярное медицинское наблюдение, мониторинг сердечной функции, использование лекарственных препаратов и при необходимости хирургическое вмешательство могут улучшить прогноз и продлить жизнь пациентов. Генная терапия представляет собой потенциально перспективный подход к лечению МДД, и продолжает активно развиваться в настоящее время. Необходимо проводить дальнейшие исследования и разработку новых терапевтических подходов, чтобы предоставить пациентам с мы-

шечной дистрофией Дюшенна более эффективные и индивидуализированные методы лечения кардиомиопатий.

### Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта РНФ №23-15-00482, <https://rscf.ru/project/23-15-00482/>.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.07.2023

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gartz M, Lin C-W, Sussman MA, Lawlor MW, Strande JL. Duchenne muscular dystrophy (DMD) cardiomyocyte-secreted exosomes promote the pathogenesis of DMD-associated cardiomyopathy. *Disease Models & Mechanisms*. 2020;13(11):dmm045559. DOI: 10.1242/dmm.045559
- Dooley J, Gordon KE, Dodds L, MacSween J. Duchenne Muscular Dystrophy: A 30-Year Population-Based Incidence Study. *Clinical Pediatrics*. 2010;49(2):177–9. DOI: 10.1177/0009922809347777
- Ervasti J, Campbell K. A role for the dystrophin-glycoprotein complex as a transmembrane linker between laminin and actin. *The Journal of cell biology*. 1993;122(4):809–23. DOI: 10.1083/jcb.122.4.809
- Meyers TA, Townsend D. Cardiac Pathophysiology and the Future of Cardiac Therapies in Duchenne Muscular Dystrophy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(17):4098. DOI: 10.3390/ijms20174098
- Rybakova IN, Patel JR, Ervasti JM. The Dystrophin Complex Forms a Mechanically Strong Link between the Sarcolemma and Costameric Actin. *The Journal of Cell Biology*. 2000;150(5):1209–14. DOI: 10.1083/jcb.150.5.1209
- Han R, Bansal D, Miyake K, Muniz VP, Weiss RM, McNeil PL et al. Dysferlin-mediated membrane repair protects the heart from stress-induced left ventricular injury. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(7):1805–13. DOI: 10.1172/JCI30848
- Shin J, Tajrishi MM, Ogura Y, Kumar A. Wasting mechanisms in muscular dystrophy. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2013;45(10):2266–79. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.05.001
- Kang C, Badr MA, Kyrychenko V, Eskelinen E-L, Shirokova N. Deficit in PINK1/PARKIN-mediated mitochondrial autophagy at late stages of dystrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*. 2018;114(1):90–102. DOI: 10.1093/cvr/cvx201
- Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014;71(4):549–74. DOI: 10.1007/s00018-013-1349-6
- Chelly J, Hamard G, Koulakoff A, Kaplan J-C, Kahn A, Berwald-Netter Y. Dystrophin gene transcribed from different promoters in neuronal and glial cells. *Nature*. 1990;344(6261):64–5. DOI: 10.1038/344064a0
- Górecki DC, Monaco AP, Derry JMJ, Walker AP, Barnard EA, Barnard PJ. Expression of four alternative dystrophin transcripts in brain regions regulated by different promoters. *Human Molecular Genetics*. 1992;1(7):505–10. DOI: 10.1093/hmg/1.7.505
- Tuffery-Giraud S, Bérout C, Leturcq F, Yaou RB, Hamroun D, Michel-Calemard L et al. Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: a model of nationwide knowledgebase. *Human Mutation*. 2009;30(6):934–45. DOI: 10.1002/humu.20976
- Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
- Nakamura A, Shiba N, Miyazaki D, Nishizawa H, Inaba Y, Fueki N et al. Comparison of the phenotypes of patients harboring in-frame deletions starting at exon 45 in the Duchenne muscular dystrophy gene indicates potential for the development of exon skipping therapy. *Journal of Human Genetics*. 2017;62(4):459–63. DOI: 10.1038/jhg.2016.152
- Law ML, Cohen H, Martin AA, Angulski ABB, Metzger JM. Dysregulation of Calcium Handling in Duchenne Muscular Dystrophy-Associated Dilated Cardiomyopathy: Mechanisms and Experimental Therapeutic Strategies. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):520. DOI: 10.3390/jcm9020520
- Tsuda T, Fitzgerald K. Dystrophic Cardiomyopathy: Complex Pathobiological Processes to Generate Clinical Phenotype. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2017;4(3):14. DOI: 10.3390/jcdd4030014
- Wallace GQ, McNally EM. Mechanisms of Muscle Degeneration, Regeneration, and Repair in the Muscular Dystrophies. *Annual Review of Physiology*. 2009;71(1):37–57. DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163216
- D'Souza VN, Man NT, Morris GE, Karges W, Pillers D-AM, Ray PN. A novel dystrophin isoform is required for normal retinal electrophysiology. *Human Molecular Genetics*. 1995;4(5):837–42. DOI: 10.1093/hmg/4.5.837
- Byers TJ, Lidov HGW, Kunkel LM. An alternative dystrophin transcript specific to peripheral nerve. *Nature Genetics*. 1993;4(1):77–81. DOI: 10.1038/ng0593-77
- Doorendeel N, Mahfouz A, Van Putten M, Kaliyaperumal R, T' Hoen PAC, Hendriksen JGM et al. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy. *Scientific Reports*. 2017;7(1):12575. DOI: 10.1038/s41598-017-12981-5
- Viggiano E, Picillo E, Passamano L, Onore ME, Piluso G, Scutifero M et al. Spectrum of Genetic Variants in the Dystrophin Gene: A Single Centre Retrospective Analysis of 750 Duchenne and Becker Patients from Southern Italy. *Genes*. 2023;14(1):214. DOI: 10.3390/genes14010214
- Nallamilli BRR, Chaubey A, Valencia CA, Stansberry L, Behlmann AM, Ma Z et al. A single NGS-based assay covering the entire genomic sequence of the DMD gene facilitates diagnostic and newborn screening confirmatory testing. *Human Mutation*. 2021;42(5):626–38. DOI: 10.1002/humu.24191
- Aartsma-Rus A, Van Deutekom JCT, Fokkema IF, Van Ommen GB, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: An overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle & Nerve*. 2006;34(2):135–44. DOI: 10.1002/mus.20586
- Zinina E, Bulakh M, Chukhrova A, Ryzhkova O, Sparber P, Shchagina O et al. Specificities of the DMD Gene Mutation Spectrum in Russian Patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(21):12710. DOI: 10.3390/ijms232112710
- Ohlendieck K, Swandulla D. Complexity of skeletal muscle degeneration: multi-systems pathophysiology and organ crosstalk in dystrophinopathy. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2021;473(12):1813–39. DOI: 10.1007/s00424-021-02623-1
- Fortunato F, Farnè M, Ferlini A. The DMD gene and therapeutic approaches to restore dystrophin. *Neuromuscular Disorders*. 2021;31(10):1013–20. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.08.004

27. Greenstein RM, Reardon MP, Chan TS. An X/Autosome Translocation in a Girl with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): Evidence for DMD Gene Localization. *Pediatric Research*. 1977;11(4):457–457. DOI: 10.1203/00006450-197704000-00521
28. Lindenbaum RH, Clarke G, Patel C, Moncrieff M, Hughes JT. Muscular dystrophy in an X; 1 translocation female suggests that Duchenne locus is on X chromosome short arm. *Journal of Medical Genetics*. 1979;16(5):389–92. DOI: 10.1136/jmg.16.5.389
29. Nevin NC, Hughes AE, Calwell M, Lim JH. Duchenne muscular dystrophy in a female with a translocation involving Xp21. *Journal of Medical Genetics*. 1986;23(2):171–3. DOI: 10.1136/jmg.23.2.171
30. Garcia S, De Haro T, Zafra-Ceres M, Poyatos A, Gomez-Capilla JA, Gomez-Llorente C. Identification of de novo Mutations of Duchenne/Becker Muscular Dystrophies in Southern Spain. *International Journal of Medical Sciences*. 2014;11(10):988–93. DOI: 10.7150/ijms.8391
31. Mazur W, Hor KN, Germann JT, Fleck RJ, Al-Khalidi HR, Wansapura JP et al. Patterns of left ventricular remodeling in patients with Duchenne Muscular Dystrophy: a cardiac MRI study of ventricular geometry, global function, and strain. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2012;28(1):99–107. DOI: 10.1007/s10554-010-9781-2
32. Bart B.Ya., Benevskaya V.F. Dilated cardiomyopathy: clinic, diagnosis and treatment. *Medical Business*. 2005;1:3–9. [Russian: Барт Б.Я., Беневская В.Ф. Дилатационная кардиомиопатия: клиника, диагностика и лечение. *Лечебное Дело*. 2005;1:3–9]
33. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
34. Zholbayeva A.Z., Tabina A.E., Golukhova E.Z. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: „ideal” marker searching. *Creative Cardiology*. 2015;2:40–53. [Russian: Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера. *Креативная кардиология*. 2015;2:40–53]
35. Melacini P, Fanin M, Danielli GA, Villanova C, Martinello F, Miorin M et al. Myocardial Involvement Is Very Frequent Among Patients Affected With Subclinical Becker's Muscular Dystrophy. *Circulation*. 1996;94(12):3168–75. DOI: 10.1161/01.CIR.94.12.3168
36. Politano L, Nigro V, Nigro G, Petretta VR, Passamano L, Papparella S et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA*. 1996;275(17):1335–8. PMID: 8614119
37. Kamakura K. Cardiac Involvement of Female Carrier of Duchenne Muscular Dystrophy. *Internal Medicine*. 2000;39(1):2–3. DOI: 10.2169/internalmedicine.39.2
38. De Pooter J, Vandeweghe J, Vonck A, Loth P, Geraedts J. Elevated troponin T levels in a female carrier of Duchenne muscular dystrophy with normal coronary angiogram: a case report and review of the literature. *Acta Cardiologica*. 2012;67(2):253–6. DOI: 10.1080/AC.67.2.2154220
39. Kashiwagi S, Akaike M, Kawai H, Adachi K, Saito S. Estimation of cardiac function by plasma concentration of brain natriuretic peptide in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Clinical Neurology*. 1996;36(1):7–11. PMID: 8689797
40. Finsterer J, Stöllberger C. The Heart in Human Dystrophinopathies. *Cardiology*. 2003;99(1):1–19. DOI: 10.1159/000068446
41. Ishikawa K. Cardiac Involvement in Progressive Muscular Dystrophy of the Duchenne Type. *Japanese Heart Journal*. 1997;38(2):163–80. DOI: 10.1536/ihj.38.163
42. Tang L, Shao S, Wang C. Electrocardiographic features of children with Duchenne muscular dystrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022;17(1):320. DOI: 10.1186/s13023-022-02473-9
43. Thrush PT, Allen HD, Viollet L, Mendell JR. Re-examination of the Electrocardiogram in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy and Correlation With Its Dilated Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2009;103(2):262–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.08.064
44. Saito M, Kawai H, Adachi K, Akaike M. Clinical feature and mechanism of cardiac failure in patients with Becker muscular dystrophy. *Clinical Neurology*. 1994;34(2):134–40. PMID: 8194265
45. Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Lowe AM et al. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: A comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *American Heart Journal*. 2008;155(6):998–1005. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.01.018
46. Brockmeier K, Schmitz L, Von Moers A, Koch H, Vogel M, Bein G. X-Chromosomal (p21) Muscular Dystrophy and Left Ventricular Diastolic and Systolic Function. *Pediatric Cardiology*. 1998;19(2):139–44. DOI: 10.1007/s002469900262
47. Melacini P, Vianello A, Villanova C, Fanin M, Miorin M, Angelini C et al. Cardiac and respiratory involvement in advanced stage Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 1996;6(5):367–76. DOI: 10.1016/0960-8966(96)00357-4
48. Magrath P, Maforo N, Renella P, Nelson SF, Halnon N, Ennis DB. Cardiac MRI biomarkers for Duchenne muscular dystrophy. *Biomarkers in Medicine*. 2018;12(11):1271–89. DOI: 10.2217/bmm-2018-0125
49. Moser H, Emery AEH. The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. *Clinical Genetics*. 1974;5(4):271–84. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1974.tb01694.x
50. Venditti CP. Safety questions for AAV gene therapy. *Nature Biotechnology*. 2021;39(1):24–6. DOI: 10.1038/s41587-020-00756-9
51. Lavrov A.V., Zaklyazminskaya E.V. Gene therapy of cardiomyopathies: opportunities and current perspectives. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal*. 2023;11(1):32–46. [Russian: Лавров А.В., Заключьминская Е.В. Генная терапия кардиомиопатий: возможности и ближайшие перспективы. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2023;11(1):32–46]. DOI: 10.33029/2308-1198-2023-11-1-32-46
52. He F, Jacobson A. Nonsense-Mediated mRNA Decay: Degradation of Defective Transcripts Is Only Part of the Story. *Annual Review of Genetics*. 2015;49(1):339–66. DOI: 10.1146/annurev-genet-112414-054639
53. Landfeldt E, Sejersen T, Tulinius M. A mini-review and implementation model for using ataluren to treat nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *Acta Paediatrica*. 2019;108(2):224–30. DOI: 10.1111/apa.14568
54. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, Bönnemann C, Sampson J, Sweehey HL et al. Phase 2a Study of Ataluren-Mediated Dystrophin Production in Patients with Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e81302. DOI: 10.1371/journal.pone.0081302
55. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;390(10101):1489–98. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2
56. Bennett CF. Therapeutic Antisense Oligonucleotides Are Coming of Age. *Annual Review of Medicine*. 2019;70(1):307–21. DOI: 10.1146/annurev-med-041217-010829
57. Aartsma-Rus A, Krieg AM. FDA Approves Eteplirsen for Duchenne Muscular Dystrophy: The Next Chapter in the Eteplirsen Saga. *Nucleic Acid Therapeutics*. 2017;27(1):1–3. DOI: 10.1089/nat.2016.0657
58. Heo Y-A. Golodirsen: First Approval. *Drugs*. 2020;80(3):329–33. DOI: 10.1007/s40265-020-01267-2
59. Komaki H, Takeshima Y, Matsumura T, Ozasa S, Funato M, Takeshita E et al. Viltolarsen in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients: A phase 1/2 study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2020;7(12):2393–408. DOI: 10.1002/acn3.51235
60. Shirley M. Casimersen: First Approval. *Drugs*. 2021;81(7):875–9. DOI: 10.1007/s40265-021-01512-2
61. Aartsma-Rus A, Van Ommen G-JB. Less is more: therapeutic exon skipping for Duchenne muscular dystrophy. *The Lancet Neurology*. 2009;8(10):873–5. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70229-7