

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.05.23-26>

Пилотный селективный скрининг и его преимущества для ранней диагностики миодистрофии Дюшенна/Беккера у детей второго года жизни

Ацапкина А.А.¹, Киселев А.В.¹, Маретина М.А.¹, Милютин Ю.П.¹, Тумасова Ж.Н.¹, Малышева О.В.¹, Двойнова Н.М.¹, Соснина И.Б.², Снегова Е.В.², Клименкова О.А.², Насыхова Ю.А.¹, Глотов О.С.¹, Беспалова О.Н.¹, Коган И.Ю.¹, Глотов А.С.¹

1 – ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

2 – СПб ГБУЗ Консультативно-диагностический центр для детей
192289, г. Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 36, корп. 2

Введение. Ранняя диагностика и профилактика играют ключевую роль в оказании первичной помощи пациентам с наследственными заболеваниями. Однако не все болезни по разным причинам, включая тяжёлую нервно-мышечную патологию – миодистрофию Дюшенна/Беккера (МДД/МДБ), можно выявить сегодня в неонатальном периоде в РФ.

Цель: апробировать систему двухэтапного скрининга МДД/МДБ у детей 2-го года жизни в Санкт-Петербурге для дальнейшего внедрения её в систему здравоохранения города.

Методы. Поэтапно исследованы образцы венозной крови 1878 мальчиков с использованием следующих методов: IFCC, MLPA, ХМА.

Результаты. В 2024 г. выявлены 4 пациента с патогенными вариантами в гене *DMD* – 1 пациент в рамках системы скрининга и 3 пациента благодаря орфанной настороженности врачей и включению данных пациентов в пилотную программу.

Заключение. Предварительные результаты пилотного скрининга обследованных пациентов подтверждают перспективу предложенной программы двухэтапного скрининга для ранней диагностики миодистрофии Дюшенна/Беккера.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера, КФК, ген *DMD*.

Для цитирования: Ацапкина А.А., Киселев А.В., Маретина М.А., Милютин Ю.П., Тумасова Ж.Н., Малышева О.В., Двойнова Н.М., Соснина И.Б., Снегова Е.В., Клименкова О.А., Насыхова Ю.А., Глотов О.С., Беспалова О.Н., Коган И.Ю., Глотов А.С. Пилотный селективный скрининг и его преимущества для ранней диагностики миодистрофии Дюшенна/Беккера у детей второго года жизни. *Медицинская генетика* 2025; 24(5): 23-26.

Автор для корреспонденции: Ацапкина А.А.; e-mail: agudkova@mail.ru

Финансирование. Исследование поддержано Национальной Ассоциацией «Генетика».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.05.2025

Принята: 10.06.2025

Pilot selective screening and its advantages for early diagnostic of Duchenne/Becker muscular dystrophy in children of the second year of life

Atsapkina A.A.¹, Kiselev A.V.¹, Maretina M.A.¹, Milyutina Yu.P.¹, Tumasova Zh.N.¹, Malysheva O.V.¹, Dvoynova N.M.¹, Sosnina I.B.², Snegova E.V.², Klimenkova O.A.², Nasikhova Yu.A.¹, Glotov O.S.¹, Bepalova O.N.¹, Kogan I.Yu.¹, Glotov A.S.¹

1 – D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology
3, Mendelevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russian Federation

2 – Saint Petersburg City Consultative and Diagnostic Center for Children
36, building 2, Aleksa Dundić st., St. Petersburg, 192289, Russian Federation

Introduction. Early diagnosis and prevention play a key role in providing primary care to patients with hereditary diseases. However, not all diseases for various reasons, including severe neuromuscular pathology – Duchenne/Becker muscular dystrophy (DMD/BMD), can be detected today in the neonatal period in the Russian Federation.

Aim: to test the system of two-stage screening of DMD/BMD in children of the 2nd year of life in St. Petersburg for further implementation in the healthcare system of the city of St. Petersburg.

Methods. Venous blood samples from 1878 boys were studied step by step using the following methods: IFCC, MLPA, CMA.

Results. In 2024, 4 patients with pathogenic variants in the *DMD* gene were identified – 1 patient as a part of the screening system and 3 patients due to the orphan alertness of doctors and the inclusion of these patients in the pilot program.

Conclusions. The preliminary results of the pilot screening of the examined patients confirm the prospect of the proposed two-stage screening program for the early diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy.

Keywords: Duchenne/Becker muscular dystrophy, CPK, *DMD* gene.

For citation: Atsapkina A.A., Kiselev A.V., Maretina M.A., Milyutina Yu.P., Tumasova Zh.N., Malysheva O.V., Dvoynova N.M., Sosnina I.B., Snegova E.V., Klimenkova O.A., Nasikhova Yu.A., Glotov O.S., Bespalova O.N., Kogan I.Yu., Glotov A.S. Pilot selective screening and its advantages for early diagnostic of Duchenne/Becker muscular dystrophy in children of the second year of life. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(5): 23-26. (In Russian).

Corresponding author: Atsapkina A.A.; **e-mail:** agudkova@mail.ru
Funding. The study was supported by the National Association «Genetics».
Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.
Recieved: 29.05.2025
Accepted: 10.06.2025

Введение

Миодистрофия Дюшенна/Беккера (МДД/МДБ) – рецессивное X-сцепленное заболевание, вызванное мутациями в гене *DMD*, кодирующем белок дистрофин, необходимый для стабильности мышечных волокон. Известно, что примерно 30% мутаций в гене *DMD* возникают *de novo* [1,2]. МДД – наиболее тяжелая и распространенная форма мышечной дистрофии у мальчиков, а МДБ – более легкая и вариабельная. Обе формы характеризуются повышенным уровнем креатинфосфокиназы (КФК) [1,3]. Отсутствие или дисфункция дистрофина приводят к прогрессирующей необратимой дегенерации мышц, инвалидизации и ранней смерти пациента, поэтому ранняя диагностика важна для своевременного лечения, в том числе и патогенетического [4,5].

Цель исследования: апробировать систему двухэтапного скрининга МДД/МДБ у детей 2-го года жизни в Санкт-Петербурге для дальнейшего внедрения её в систему здравоохранения города.

Методы

На подготовительном этапе разработана программа селективного скрининга. На методическом этапе исследуются 3000 образцов крови детей из 5 районов города и СПб ГБУЗ КДЦД, отрабатывается методика определения креатинфосфокиназы (КФК) из разных типов биоматериала, логистика биоматериала и взаимодействие между исполнителями. На основном этапе подключаются все районы города и обследуются до 22 000 образцов крови (рисунок).

В 2024 г. у 1878 мальчиков взяты образцы венозной крови для анализа: 1872 пациента в рамках диспансеризации в детских поликлиниках 5 районов города, 6 пациентов из СПб ГБУЗ КДЦД. Возраст обследованных составил 12,6±1,4 месяцев. На 1-м этапе измеряли активность КФК кинетическим УФ-методом с НАС-активацией. На 2-м этапе пациентам с уровнем КФК>250 ЕД/л с предварительным клиническим диагнозом МДД проводили поиск мутаций в гене *DMD* методом мультиплексной амплификации лигированных

Сводная информация о пациентах
Summary information about patients

№	Уровень КФК (ЕД/л)	Патогенный вариант в гене <i>DMD</i>	Сдвиг рамки считывания	Область делеции (гены)	Патогенный вариант в гене <i>DMD</i> у матери	Возможность патогенетического лечения/препарат
1	806	dup 43-44ex	нет	-	обнаружен	да/Элевидис
2	11560	del Pm-79	-	Хр21.2p21.1 (<i>TAB3, FTHL17, DMD, TAB3-AS1, MIR3915, MIR548F5, FAM47A</i>)	обнаружен	нет
3	36456	del 44ex	есть	-	обнаружен	да/Элевидис
4	10567	del 45-48ex	нет	-	не обнаружен	да/Элевидис

зондов (MLPA). Область делеции Xp21.2p21.1 определена хромосомным микроматричным анализом (ХМА). Носительство выявленных вариантов у матерей пациентов определено методом MLPA.

Результаты

В рамках проекта было выявлено 4 пациента до 2-х лет с патогенными вариантами в гене *DMD*. Пациент № 1 был выявлен во время диспансеризации на I этапе пилотного проекта по селективному скринингу. Три других случая (пациенты №2-4) связаны с орфанной настороженностью врачей-неврологов СПб ГБУЗ КДЦД. У данных пациентов отмечались трансаминит с раннего возраста и задержка моторного развития, у двоих — медленная весовая прибавка. Исходя из имеющегося анамнеза, родителям было предложено участие в I этапе пилотного проекта с учётом их возрастной категории до 2-х лет. Данные дети были направлены на скрининг КФК с последующей генодиагностикой. Включение и участие этих мальчиков в проект имеет не только важную научную, но и практическую составляющую.

Возраст пациента № 2 на момент включения его в пилотный проект составлял 10 месяцев. У ребёнка

с раннего детства наблюдались значительное отставание моторного развития и высокие показатели трансаминаз. По итогам молекулярно-генетического тестирования у мальчика была обнаружена полная делеция гена *DMD* и ещё 6 близлежащих генов. Данный случай является показательным примером того, что серьёзные нарушения в гене *DMD* проявляются уже в раннем возрасте и диагноз МДД можно поставить в возрасте до 1 года.

Пациенты №3-4 приняли участие в проекте в возрасте 1 г. 10 мес. и 1 г. 7 мес. Благодаря орфанной нас-
тороженности врачей СПб ГБУЗ КДЦД и попаданию
в пилотный проект мальчикам был поставлен диагно-
з до 2-х лет. Возможность провести анализ на уровень
КФК во время диспансеризации 1-го года жизни по-
зволила бы поставить диагноз данным пациент мини-
мум на 6 месяцев раньше.

В рамках скрининга также определяли наличие или отсутствие патогенного варианта в гене *DMD* у матерей пробандов. Благодаря проекту родители пациента №3 планируют следующую беременность с учётом наличия патогенного варианта в гене *DMD* у матери.

Сводная информация по пациентам и возможности патогенетического лечения представлены в **таблице**.

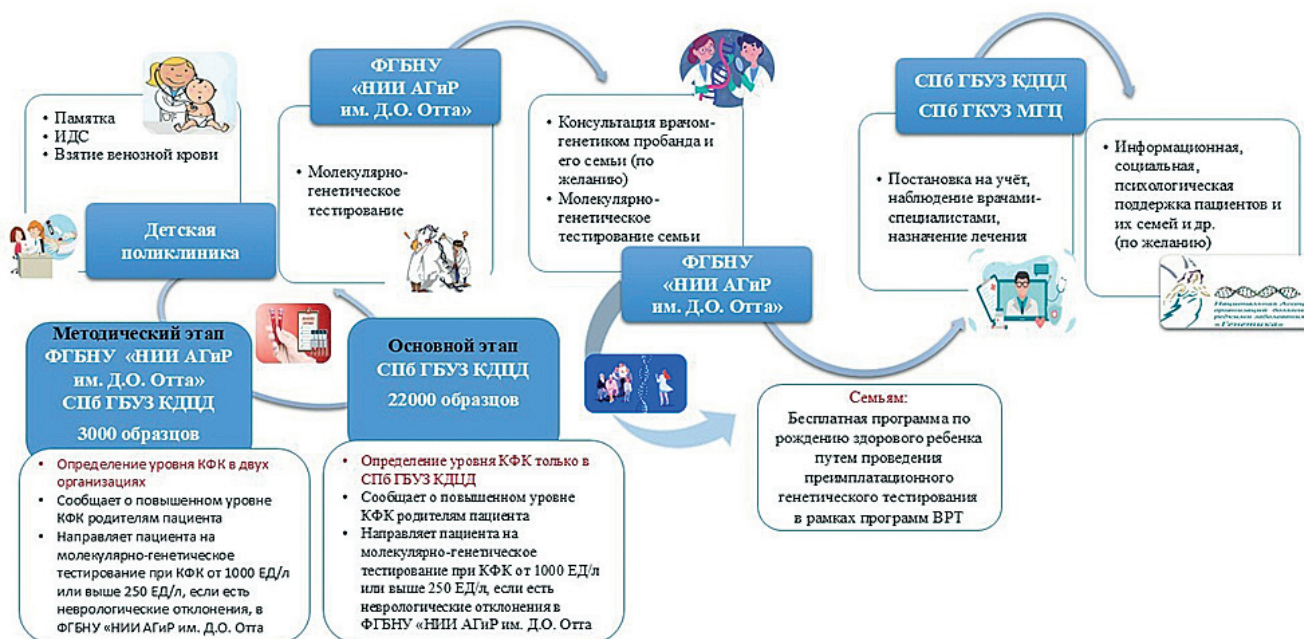


Схема взаимодействия исполнителей и путь пациента в проекте.

Diagram of the interaction of performers and the path of the patient in the project.

Обсуждение

Выявленные случаи МДД/МДБ в рамках проекта, в том числе благодаря орфанной настороженности, и успешные результаты пилотных программ неонатального скрининга СМА [6] подчёркивают важность и преимущество ранней диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний (НМЗ), особенно при доступности генной терапии для детей в раннем возрасте.

Измерение уровня КФК остаётся удобным скрининговым методом МДД/МДБ и схожих по симптоматике НМЗ, но заниженные референтные диапазоны приводят к гипердиагностике. Поэтому дальнейшие исследования проекта направлены не только на расширение выборки, но и на определение оптимальных референтных значений КФК для детей 1–2 лет и поиск новых биомаркеров МДД/МДБ и других форм НМЗ.

Заключение

Предварительные результаты скрининга обследованных пациентов подтверждают перспективу предложенной программы двухэтапного скрининга для ранней диагностики МДД/МДБ.

Благодарность

Авторы благодарят Каримову Светлану Игоревну и Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга за поддержку.

Литература

1. Mah J.K., Korngut L., Dykeman J., et al.. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(6):482-91. doi: 10.1016/j.nmd.2014.03.008.
2. Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: Медицинское информационное агентство. 2002;135-144.

3. Blake D.J., Weir A., Newey S.E., Davies K.E. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiological Reviews.* 2002;82:291-329.
4. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J., et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):77-93. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
5. Aartsma-Rus A., Ginjaar I..B, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet.* 2016;53(3):145-51. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103387.
6. Глотов А.С., Киселев А.В., Маретина М.А. и др. Итоги пилотного проекта по неонатальному скринингу спинальной мышечной атрофии в Санкт-Петербурге: организационные, диагностические и клинические аспекты. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2023;102(3):79–94.

References

1. Mah J.K., Korngut L., Dykeman J., et al.. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(6):482-91. doi: 10.1016/j.nmd.2014.03.008.
2. Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е. Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии [DNA diagnostics and genetic counseling in neurology]. М.: Медитсинское информатсионное агентство [Moscow: Medical Information Agency]. 2002;135-144. (In Russ.)
3. Blake D.J., Weir A., Newey S.E., Davies K.E. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiological Reviews.* 2002;82:291-329.
4. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J., et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):77-93. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
5. Aartsma-Rus A., Ginjaar I..B, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet.* 2016;53(3):145-51. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103387.
6. Glotov A.S., Kiselev A.V., Maretina M.A., et al. Itogi pilotnogo proyekta po neonatal'nomu skriningu spinal'noy myshechnoy atrofii v Sankt-Peterburge: organizatsionnyye, diagnosticheskiye i klinicheskiye aspekty [Aftermath of the pilot project on neonatal screening for spinal muscular atrophy in the City of Saint Petersburg. Organizational, diagnostic and clinical aspect]. *Pediatrica im. G.N. Speranskogo [Pediatrica n.a. G.N. Speransky].* 2023; 102 (3): 79-94. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-79-94